



Universidade de Aveiro Departamento de Biologia

2009

Orlando João Martins
de Paiva

Estudo ecotoxicológico de medicamentos e
outros químicos de Farmácias

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Toxicologia e Ecotoxicologia, realizada sob a orientação científica do Doutor Fernando Gonçalves, Professor Associado com Agregação do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro e Doutor Ulisses Manuel de Miranda Azeiteiro, Professor Auxiliar com Agregação da Universidade Aberta.

o júri

presidente

Prof. Doutor António José Arsénio Nogueira
Professor Associado com Agregação da Universidade de Aveiro

Vogais:

Prof. Doutor Fernando José Mendes Gonçalves
Professor Associado com Agregação da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Ulisses Manuel da Miranda Azeiteiro
Professor Auxiliar com Agregação da Universidade Aberta

Doutora Ana Luísa Ferreira Pinto de Moura Leite da Cunha
Professora Auxiliar da Universidade Aberta

Um bem hajam aos Professores Fernando Gonçalves e Ulisses Azeiteiro pela orientação, pelos conhecimentos, ensinamentos facultados, pelo empenho e incentivo.

agradecimentos

Agradecimento a minha esposa Teresa, por cada momento, por todo o apoio tanto técnico como moral, pelo carinho e paciência, agradeço tudo.

Meus Pais e irmão Armando, pela força viva, carinhosa e amiga, sempre constante de incentivo para a realização deste trabalho, um enorme obrigado.

A todos os colegas das Farmácias que, voluntariamente, colaboraram na realização deste trabalho, através da realização dos questionários. E também aos utentes das mesmas, que participaram respondendo ao inquérito, um enorme agradecimento, pois sem a vossa colaboração não seria possível levar a cabo este trabalho.

Palavras-chave

Descarte de medicamentos, ecotoxicologia, Farmácias

Resumo

No desenvolvimento da humanidade, principalmente após a revolução tecnológica, a produção de químicos, entre os quais os medicamentos, passou a ser feita em escala industrial. Em todo o mundo, a passagem da manipulação das fórmulas feita nas antigas “Boticas”, transferiu-se, na maioria esmagadora, para a indústria farmacêutica. Enormes quantidades de substâncias activas são produzidas e vendidas em todo o mundo, e, por consequência, descartadas no ambiente, de forma crónica e contínua, fruto da eliminação fisiológica (excreção), e/ou, pelo descarte inadequado destas no ambiente. Em 2006, os portugueses utilizaram 127 609 746 embalagens de medicamentos. Neste contexto, e através de um questionário aos utentes das farmácias em Portugal, pretendeu-se analisar o potencial impacto ambiental devido ao manuseio dos fármacos e outros químicos aí adquiridos. Para fundamentar o questionário, foi feita uma revisão bibliográfica, tendo-se calculado também os PECs (concentrações ambientais previstas) iniciais das 10 substâncias mais utilizadas, por grupos terapêuticos. Verificou-se que 68,03% dos utentes referiram entregar os medicamentos na farmácia, 20,52% deitam ao lixo normal e 2,93% depositam-nos em terreno abandonado. Constatou-se ainda que 2,35% referiram queimá-los, 1,76% despejam-nos no sistema de saneamento básico e 4,41% deram outros destinos aos resíduos de embalagens e medicamentos. No que diz respeito ao destino dos químicos (por exemplo, álcool; água oxigenada, tintura de iodo, entre outros), 60,72% dos utentes devolvem-nos às farmácias, 23,10% são descartados para o lixo normal, 5,28% são despejados no sistema de saneamento básico, 4,29% vão para terrenos abandonados, 1,98% são queimados, 0,33% são enterrados e 4,29% têm outro destino. Como amostra, das 10 substâncias activas, 9 apresentaram PECs $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$, mostrando assim a possibilidade de impacto ambiental dos fármacos e a necessidade de se aprofundar o estudo de quais as quantidades que realmente estão presentes no ambiente e como estas substâncias ou misturas agem no ambiente. Tendo por base o questionário, constatou-se que os utentes têm alguma informação em relação a utilização e descarte dos resíduos medicamentosos, principalmente através de três vias: farmácias, televisão e escolas. Há muitos trabalhos que referem a presença de fármacos nas águas (rios, estações de tratamento de águas), havendo poucos trabalhos em relação a sua presença noutros compartimentos ambientais (solo, ar). Conclui-se que há necessidade de se apostar cada vez mais na educação ambiental para toda a população, utilizando as vias em que os utentes têm melhor acesso e por eles preferidas (farmácias, televisão e escolas), além de se poder alargar a informação por outros meios. Sendo a prevenção a via mais eficaz e de menor custo, a possibilidade de se aumentar os pontos de recolha para outros locais de fácil acesso, que não somente as farmácias, irá contribuir para a diminuição do impacto. Por outro lado, torna-se necessário fomentar estudos em Portugal para identificação e quantificação de amostras, desenvolvimento e validação de métodos para que se possa aumentar a biodegradação dos fármacos, e fomentar o uso e melhoramento das vias mais importantes de eliminação de resíduos como as ETARs e também os aterros sanitários.

Keywords

Abstracts

In the development of humanity, especially after the technological revolution, the production of chemicals, among these drugs, began to be conducted on an industrial scale. Throughout the world, an overwhelming majority of the formulas that were made in the old apothecary's shop was transferred to the pharmaceutical industry. Huge amounts of active substances are produced and sold around the world, and therefore discarded to the environment, in a chronic and continuous manner, as a result of physiological elimination (excretion), or by improper disposal of these to the environment. In 2006, the Portuguese used 127 609 746 packages of medicines. In this context, based on ecotoxicology, through a questionnaire to users of Pharmacies in Portugal, we have analyzed the potential impact to the environment due to the handling of medicines and other chemicals purchased there. As a support to the questionnaire, a literature research review took place, as well as the PECs calculation (predicted environmental concentrations) of the 10th most frequently used substances. 68.03% of users reported to deliver drugs in the pharmacy, 20.52% normal garbage, 2.93% deposited in the wasteland. 2.35% reported still burn them, 1.76% dump them the toilet, the sink in the bathroom or in the dishwasher and 4.41% are other targets on packaging waste and medicines. In regard to the fate of chemicals used, 60.72% of clients handed them to the Pharmacies. 23.10% are discarded in the normal trash, 5.28% are dumped in the toilet, sink in the bathroom or Dishwasher, 4.29% goes to the abandoned fields, 1.98% are burned, 0.33% are buried, and 4.29% have another destination. In a sample of 10 active substances, 9 showed PECs ≥ 0.01 ug / L, thus showing the possibility of environmental impact of medicine (CHMP, 2006) and the need to deepen the knowledge on which the amounts are actually present in the environment and the effect of those substances or mixtures on the environment. According to the questionnaire, users responded they had received some information regarding the use and disposal of medicine residue through three ways: first in pharmacies, then television and also in schools. There are many studies in the world that relate to the presence of substances in water (rivers, water treatment plants and sewage treatment plants), there are a few papers in relation to their presence in other compartments (soil, air, etc.). Showing the use of pharmaceuticals are a potential risk to the environment and to public health, there is a need to focus more on environmental education for the entire population, using the lanes in which users have better access to and are more accessible (Pharmacies, television and schools), and be able to spread the information by other means. With prevention, the most effective and least costly, the possibility of increasing the recovery of pharmaceuticals to other locations easily accessible, not only the pharmacies, will surely contribute to the reduction of the impact. On the other hand, it's urgent to promote studies in Portugal on identification and quantification of samples, and development and validation of methods that can increase the degradation of medicines, also improving the use of waste disposal WWTP and landfills as important routes to eliminate pharmaceutical residue.

Índice

1	Introdução.....	8
1.2	Contaminação e Poluição	11
1.3	Factores Ambientais que afectam a toxicidade dos compostos	11
1.4	Medicamentos como importante fonte de poluição ambiental.....	13
1.5	Medicamentos e os possíveis impactes no ambiente e saúde Humana.....	155
1.6	Ocorrência e Destino de medicamentos e produtos químicos no ambiente	21
1.7	Estações de Tratamento de Águas Residuais (via de passagem e possível meio de eliminação de resíduos medicamentosos)	23
1.8	Avaliação do risco ambiental dos medicamentos de uso Humano	26
1.8.1	Primeira fase: Estimativa da exposição	27
1.8.1.1	Limites de acção.....	27
1.9	VALORMED	29
1.10	Objectivo	30
2	Material e Métodos	31
3	Resultados	33
4	Discussão.....	39
5	Considerações Finais	50
6	Referências Bibliográficas	51
7	Sites acedidos	56
8	Anexos	57

Índice de Figuras

Figura 1: Fluxo de medicamentos e seus metabolitos no ambiente.....	21
Figura 2a .tamisagem	24
Figura 2b : decantador primário	24
Figura 2c:: leito percolador	24
Figura: 2d: decantador secundário	24
Figura2e: lagoa controle	24
Figura: 2f: digestor	24
Figura 2g: Desidratação das lamas	24
Figura 2h: Lamas após tratamento	24
Figura 3: Circuito de valorização das embalagens e resíduos de medicamentos de uso humano e veterinário.....	29
Figura 4: Idade dos utentes (em anos)	33
Figura 5: Grau de escolaridade	33
Figura 6: Destino dado aos medicamentos e embalagens pelos utentes das Farmácias	37
Figura 7: Destino dado pelos utentes das Farmácias aos resíduos químicos	38

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Os 10 grupos terapêuticos mais usados (consumidos), segundo os utentes..	35
Tabela 2: As 20 substâncias activas mais citadas (consumidas), por grupos terapêuticos, pelos utentes questionados.	36
Tabela 3- Quadro comparativo dos volumes de resíduos de medicamentos recolhidos, nos diferentes países, através dos respectivos programas de descarte de fármacos	43

1 Introdução

A utilização de “substâncias medicamentosas e tóxicas” tem a sua génese com os primeiros humanos que utilizaram venenos extraídos de animais e plantas para a caça e para a guerra. O célebre papiro de Ebers (1500 A.C.) refere muitos venenos conhecidos, como, por exemplo, a cicuta (veneno usado na Grécia), o acónito (veneno utilizado pelos chineses nas suas setas), ópio (usado tanto como medicamento, como veneno) e metais, como cobre, antimónio e chumbo (Klaassen, 2001).

Os Romanos faziam uso de venenos com alguma frequência, principalmente na política. O Rei Mithridates VI, de Pontus, para evitar ser assassinado por um eventual envenenamento, tomava doses crescentes (mas nunca letais) de venenos que conhecia (Galeno refere 54 venenos) até que fosse capaz de tolerar doses letais. Conforme a lenda, após ter sido derrotado por Pompeu, Mithridates tentou o suicídio envenenando-se. Todavia, não teve êxito porque havia ganho resistência aos venenos. Sendo assim, teria obrigado um dos seus servos a matá-lo à espada. Foi a partir deste episódio lendário que nasceu o termo “mitridático”, para referir um antídoto ou uma mistura protectora (Klaassen, 2001).

Antes da Renascença, os escritos de Maimonides (Moses ben Maimon, 1135-1204 D.C.) compuseram um tratado sobre tratamento de envenenamentos por insectos, cães raivosos e cobras (Klaassen, 2001). No início da Renascença, os Italianos levaram a arte do envenenamento ao seu apogeu. Catarina de Médici levou de Itália para a França as suas técnicas. Sob a aparente dádiva de alimentos aos doentes e pobres, Catarina testou misturas tóxicas, apontando a rapidez da resposta tóxica (início da acção), eficácia da substância (potência), o grau de resposta das partes do corpo (local de acção), e as queixas da vítima (sintomas e sinais) (Klaassen, 2001).

A utilização de fármacos ao longo da história deu fundamental colaboração para o aumento da expectativa de vida. O advento de muitos fármacos, das mais variadas classes terapêuticas, contribuiu para debelar muitas das patologias com elevada mortalidade e melhoras significativas na qualidade de vida. Entre estes podemos citar os antibióticos, os anti-diabéticos e anti-dislipidémicos.

Com o passar do tempo, a revolução industrial impulsionou o aumento significativo (toneladas) da produção de substâncias químicas sintéticas (xenobióticos), e em grande parte com efeito biológico ou fins terapêuticos (medicamentos). Em adição, desenvolveu-se não só o potencial terapêutico e tóxico dos compostos, mas também o quantitativo da produção de resíduos destes resultantes, com elevado impacte no ambiente, nas mais variadas espécies de organismos, além dos efeitos, não menos prejudiciais, para a saúde humana.

O desenvolvimento cada vez maior no fabrico, pela industrialização da produção farmacêutica, em larga escala, em detrimento da manipulação mais clássica, colaborou para utilização da mais alta tecnologia na formulação das formas farmacêuticas, dando-lhes condições de resistirem aos processos fisiológicos e de biotransformação no organismo (formas de libertação controlada), aumentou-lhes a sua meia vida e capacidade de resistência tanto no próprio organismo, como na sua persistência no ambiente. Isso também contribuiu para a diminuição da biodegradabilidade dessas substâncias.

Para detecção de fármacos residuais em ambiente aquático na faixa de $\mu\text{g/L}$ e ng/L , os métodos descritos na literatura, na sua maioria, são baseados na extracção em fase sólida, em alguns casos derivatização da substância ácida e subsequente determinação do derivado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa ou cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa. A detecção por espectrometria de massas é usada para assegurar a identificação das substâncias estudadas (Bila *et al.*, 2003). Dependendo da proximidade da fonte e matriz, os níveis de amostras de substâncias activas nos compartimentos ambientais podem variar. Geralmente, as quantidades encontradas estão entre 1 ng a 1mg por litro, em grande parte das vezes em amostras ambientais complexas, como as águas residuais.

Têm sido encontrados antibióticos, anti-inflamatórios, hormonas, antidiabéticos, anestésicos, entre outros, no esgoto doméstico, em águas superficiais e de subsolo (Bila *et al.*, 2003). Hirsch *et al.* (1999) referem que foram encontrados 18 antibióticos em efluentes de ETARs e águas superficiais na Alemanha. O ácido clofibrato, metabólito de antidiabéticos, foi identificado em rios, águas subterrâneas e água de consumo humano na Alemanha, em concentrações de $\mu\text{g/L}$ (Buser *et al.*, 1998; Zuccato *et al.*, 2000).

Por conseguinte, é urgente que se confirme e quantifique a presença desses resíduos medicamentosos, buscando métodos mais adequados para se tratar (eliminar), ou pelo menos minimizar o impacto desses químicos (neste caso, os fármacos) tanto para os seres humanos como para o ambiente que o rodeia.

A ecotoxicologia, introduzida por Truhaut em 1969, tenta compreender os efeitos nefastos das substâncias químicas, entre os quais os fármacos, nos ecossistemas (Klaassen, 2003; Walker *et al.*, 1997). Enquanto ciência, a ecotoxicologia requer a compreensão dos princípios ecológicos e da teoria ecológica e de como os produtos químicos podem afectar potencialmente indivíduos, populações, comunidades e ecossistemas. A avaliação da ecotoxicidade é conseguida através da utilização de respostas específicas de determinadas espécies a produtos tóxicos ou de impactos nos níveis superiores de organização (Williams *et al.*, 2002).

1.2 Contaminação e Poluição

Há alguma tendência de se utilizar os termos contaminação e poluição como sinónimos, embora não o sejam. O primeiro refere-se à presença de concentrações acima das habituais no ambiente, para uma ou mais substâncias, numa determinada área e organismos. Já o termo poluição designa-se pela introdução directa ou indirecta, de compostos ou energia no ambiente, pelo Homem, da qual resultam efeitos nefastos para os recursos vivos, perigo para saúde humana ou afectação do meio receptor (atmosfera, hidrosfera e litosfera) (Carapeto, 1998; Klaassen, 2001).

Os resíduos de origem antropogénica são descartados nos diferentes meios receptores na Terra. Na sua maioria, os meios receptores são componentes ambientais naturais, entretanto, alguns acabam por ser formados por acção do Homem (albufeiras e alguns tipos de lagoas) (Carapeto, 1998).

1.3 Factores Ambientais que afectam a toxicidade dos compostos

Um grande número de factores ambientais influencia a toxicidade dos compostos químicos. Estes parâmetros ambientais influenciam não só o metabolismo dos organismos, como também afectam a biodisponibilidade dos produtos químicos, inclusive fármacos (Kiely, 1999).

Os produtos, entre estes os fármacos, e vários compostos químicos, que se libertam na atmosfera, na água ou no solo, podem transformar-se de um estado inorgânico para orgânico ou vice - versa. Estas mudanças químicas podem ser induzidas por oxidação, metilação, ou outros processos químicos nos factores ambientais. Estes mesmos processos podem dar lugar ao aumento da toxicidade dos compostos (Kiely, 1999).

No mesmo modo, a dureza da água tem uma influência directa sobre a acidificação, dando lugar a toxicidade do ião hidrogénio (H^+) em todos os sistemas de água doce. Nos sistemas aquáticos, cujas captações estão sob influência de chuva ácida, os efeitos sobre a

biologia são muito maiores se a alcalinidade e dureza total da água forem baixas (Gomes, 2007; Kiely, 1999).

Existe uma ampla gama de outros parâmetros ambientais que influenciam a toxicidade dos compostos, como o nível de composto orgânico presente, a temperatura ambiente, etc. Todavia, há também atributos particulares dos sistemas biológicos que afectam a toxicidade dos compostos. A temperatura é um dos parâmetros mais importantes, pois está relacionada com o facto de que o metabolismo de um organismo interage com a temperatura ambiente. A medida que os organismos aumentam o seu metabolismo, elevam também a ingestão de produtos químicos e poluentes. A elevação do metabolismo pode associar-se a maior absorção de compostos, por exemplo, pela parede dos intestinos nos animais. (Kiely, 1999).

1.4 Medicamentos como importante fonte de poluição ambiental

O perigo das substâncias activas e seus excipientes, além de outros químicos, relaciona-se com a sua capacidade de bioacumulação em plantas e animais, dificuldade na sua eliminação (persistência) e toxicidade (ecotoxicidade). O risco de um impacto ambiental adverso vai depender da extensão à qual o ambiente estará exposto a concentrações de uma ou mais substâncias. À parte o facto da quantidade lançada no ambiente ser um factor fundamental, a bioacumulação e a persistência vão reforçar o grau de exposição (Bengtsson *et tal.*, 2006).

As características do composto químico também influenciam grandemente a toxicidade como, por exemplo, a sua composição, ou grau de pureza, pois podem estar presentes impurezas ou contaminantes que são consideravelmente mais tóxicos do que o agente propriamente dito (Klaassen, 2003). Assim, a identidade e a pureza dos compostos químicos são importantes nos testes de toxicidade. As propriedades físicas e químicas como a solubilidade, pressão de vapor e pH afectam a biodisponibilidade, persistência, biotransformação, e o destino do agente químico no ambiente. Existem compostos químicos cuja acção é não selectiva, provocando efeitos indesejáveis em numerosas células e tecidos dos organismos aquáticos. Em contrapartida há compostos cujo modo de acção é mais selectivo afectando mais um determinado tipo de célula ou tecido. Assim, o modo de acção das substâncias também afecta a sua toxicidade (Bengtsson *et al.*, 2006).

O desenvolvimento de um produto farmacêutico é direccionado para conferir propriedades tecnicamente adequadas, principalmente naquilo que se refere à terapêutica e na facilidade do uso pelo utente. Todavia, os aspectos ambientais são pouco levados em consideração. Por exemplo, os blisteres utilizados nas embalagens onde estão acondicionados os comprimidos (ou cápsulas) são constituídos por plásticos halogenados (PVC ou PVdC), que, aquando da sua produção, podem conter aditivos perigosos, e quando incinerados, produzem ácido clorídrico, que colabora na formação de dioxinas. Em alternativa, podem ser utilizados os plásticos de polipropeno e polyester, os quais quando incinerados produzem dióxido de carbono e água (Bengtsson *e tal.*, 2006).

Os fármacos são químicos utilizados para diagnose, alívio e cura de afecções. Cada produto farmacêutico é geralmente composto por uma ou mais substâncias activas, e por um ou mais excipientes, juntamente com a embalagem. Os excipientes podem ser usados

para dar forma (volume suficiente), estabilidade, melhorar a manipulação, toma, ou ainda ser responsável pela coloração, odor e sabor da forma farmacêutica (Bengtsson *et al.*, 2006; Leblanc *et al.*, 2000).

Para não serem degradados pelo ambiente ácido e pelas enzimas do estômago, os medicamentos tem de ser resistentes. Desenvolvendo-se fórmulas que dão aos fármacos possibilidade de serem libertados de forma controlada, elevando o seu tempo de vida, e por consequência, de acção, e a partir daí, tendo maior estabilidade química e maior hipótese de produzir efeitos numa ou mais células ou mais organismos (Bengtsson *et al.*, 2006; Le Blanc *et al.*, 2000; Lima *et al.*, 2003).

As formas farmacêuticas de libertação controlada permitem que o fármaco tenha uma acção mais progressiva e mantenha-se em concentração terapêutica mais tempo, reduzindo a frequência de tomas e também diminuindo a possibilidade de biotransformação e efeitos secundários (tóxicos) no organismo. Por outro lado, podem aumentar a persistência no ambiente, diminuindo a biodegradação do fármaco.

Há ainda a possibilidade de diminuir os efeitos secundários (toxicidade) das substâncias activas no organismo, bem como, a ecotoxicidade (diminuindo a persistência no ambiente) das mesmas, aliando as formas de libertação controlada aos chamados biomateriais (Lima *et al.*, 2003). Por conseguinte, a libertação controlada possibilita a disponibilização do fármaco apenas no local do efeito pretendido (órgão, tecido ou célula alvo), evitando que o mesmo deambule por outras áreas do organismo não desejadas, evitando os efeitos secundários. Aliado a isto, utilizando-se um biomaterial compatível com a tipologia celular e tecidual na formulação da forma farmacêutica controlada, pode-se diminuir a hipótese de rejeição pelo sistema imunitário, além da possibilidade de elevar a capacidade de biodegradação pelo ambiente.

1.5 Medicamentos e os possíveis impactes no ambiente e saúde humana

Os produtos farmacêuticos possuem a capacidade de produzir efeitos nos tecidos e órgãos dos pacientes, ou ainda em microrganismos presentes no interior dos pacientes. Deste modo, podem afectar outros organismos (mamíferos, peixes, fungos, plantas, etc.) (Bengtsson *et al.*, 2006; Walker, 2001).

Gunnarsson *et al.* (2008) referem que os medicamentos têm sido encontrados no ambiente aquático em concentrações muito pequenas, levando a crer que os efeitos ambientais dos mesmos devem-se mais a interações com receptores (“sítios-alvo”) específicos no organismo, presentes em espécies evolutivamente próximas, que com efeitos tóxicos gerais. Estes autores observaram 1318 genes ortólogos (equivalentes em dois organismos diferentes que descendem directamente do mesmo gene do antecessor comum aos dois organismos), previstos serem alvos de ligação de fármacos no homem, em 16 espécies, muitas das quais importantes para testes de ecotoxicidade. Verificaram que, o peixe zebra tinha 86% de genes ortólogos, alvos de ligação de medicamentos, 61% de ortólogos em *Daphnia* sp e 35% em algas verdes. A presença e a ausência prevista de ortólogos vai de encontro com dados experimentais publicados sobre o potencial de interacção drogas - alvo específica em várias espécies. Além disso, os alvos individuais de fármacos, especialmente enzimas, apresentaram-se bem conservados em várias espécies, sugerindo que os testes em organismos evolutivamente distantes seriam relevantes para determinadas drogas.

Os fármacos podem induzir modificações de enorme relevância: como exemplo, os antibióticos, fármacos com acção no sistema endócrino (disruptores hormonais) e no sistema nervoso.

No que diz respeito aos antibióticos, existem muitas espécies com a capacidade de sintetizar substâncias que afectam outros organismos, influenciando o crescimento, comunicação, sobrevivência, reprodução e outros processos fisiológicos importantes dos mesmos (Bengtsson *et al.*, 2006). Neste caso, considera-se também estas formas naturais de antibiose como um mecanismo importante de regulação de estruturas e funções dos

mais variados ecossistemas, além de ferramenta fundamental para a evolução de diferentes formas de vida e da própria capacidade e adaptação a novos ambientes (Bengtsson *et al.*, 2006; Odum, 2004). No caso das plantas também acontece fenómeno semelhante que se denomina alelopatia (Odum, 2004).

Os ditos antibióticos naturais, produzidos pelos organismos, em regra, são biodegradáveis. Contrariamente a este facto, os sintéticos não o são tão facilmente. De facto, na presença destes fármacos, os microorganismos podem ser directamente inibidos, ou, desenvolver resistência aos mesmos, passando esta aos descendentes (Bengtsson *et al.*, 2006).

Estes microrganismos mais resistentes podem causar desequilíbrios ecológicos (variações na biodiversidade), crescendo a custa de outros, ou, sendo patogénicos ao homem, resistir ao tratamento a antibióticos aos quais antes eram sensíveis. Existem bactérias que vivem normalmente no organismo humano e que são resistentes aos antibacterianos comuns. Estas são encontradas livremente na natureza, desenvolvem-se no organismo do homem e são lançados ao ambiente, sem restrições, é o caso dos enterococos, que habitam o intestino humano, e que são resistentes a vancomicina (Bengtsson *et al.*, 2006).

Bila *et al* 2003, avaliaram o desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos usados em hospitais, os quais são poderosos focos de desenvolvimento de resistência bacteriana. McKeon *et al.* (1995) constatarem a resistência bacteriana da espécie *Escherichia coli*, isolada de águas subterrâneas de uma região rural, frente a 16 antibióticos.

Em relação aos disruptores hormonais, estes são substâncias exógenas que interferem na síntese, acção, transporte e eliminação de hormonas naturais responsáveis pela homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento, podendo até influenciar o funcionamento do sistema imunitário (Bengtsson *et al.*; 2006; USEPA, 2006; Walker, 2001).

O sistema endócrino recorre a mensageiros químicos, hormonas, que, geralmente, são lançadas no sistema circulatório, podendo interagir com outras substâncias, induzindo efeitos, em concentrações muito pequenas, em vários órgãos – alvo (Bengtsson *et al.*, 2006; Berne *et al.*, 2004).

Muitos sistemas hormonais são muito antigos em termos evolutivos. Algumas hormonas são idênticas numa ampla gama de espécies, como muitos esteróides, hormonas da tiróide e derivados de tirosina, enquanto outras, especialmente proteínas grandes, podem diferir, mesmo entre espécies estreitamente relacionadas (Bengtsson *et al.*, 2006). Em regra, as hormonas e substâncias perturbadoras do sistema endócrino no ambiente são mais semelhantes, quanto mais relacionados são os organismos. É, portanto, mais provável que um disruptor hormonal que afecte o ser humano tenha um efeito semelhante em outros vertebrados (peixes, por exemplo) do que em crustáceos, embora, tais exemplos possam ser encontrados em experimentações laboratoriais (Bengtsson *et al.*, 2006).

Os problemas mais referenciados são os efeitos na reprodução de várias espécies, principalmente causados por estrógenos (contraceptivos e terapia de reposição hormonal), como, por exemplo, o etinilestradiol (Sonnenschein *et al.*, 1998). Alguns autores relatam que, dependendo da dose e do tempo de exposição, é possível que essas substâncias estejam relacionadas com doenças, como cancro de mama, testicular e de próstata, ovários policísticos e redução da fertilidade masculina (Folmar *et al.*, 2000).

Um marcador bastante usado para a determinação da actividade estrogénica de uma substância é a quantificação de níveis de vitelogenina (VTG) no plasma sanguíneo de um organismo (Panter *et al.*, 1998). A vitelogenina é uma proteína que desempenha um importante papel no sistema reprodutivo feminino de vertebrados ovíparos. É sintetizada no fígado, regulada por estrógeno e transportada através do sangue para os ovários, onde serão incorporados no desenvolvimento dos óvulos (Panter *et al.*; Zerulla *et al.*, 2002). O aumento de VTG no plasma de um organismo é considerado uma evidência da exposição a substâncias com actividade estrogénica (Zerulla *et al.*, 2002). As consequências da presença de estrógeno em organismos aquáticos, em concentrações ambientalmente relevantes, não são completamente conhecidas. No entanto, tem sido observado que alguns organismos aquáticos respondem com um aumento na síntese de VTG como resposta à exposição a determinadas concentrações de estrógeno (Bila *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2000). Além disso, essa exposição a estrógenos pode causar a efeminização de peixes caso a exposição ocorra durante o período crítico da diferenciação sexual. Isso foi observado em espécies de peixes, como *Cyprinus carpio* (Gimeno *et al.*, 1998) e *Rutilus rutilus* (Jobling *et al.*, 1998). Efeitos similares (indução do hermafroditismo ou a efeminização completa) foram também

observados quando peixes da espécie *Oryzias latipes* foram expostos ao estrogénio 17 β -estradiol (Patyna *et al.*, 1999).

Bila *et al.* (2003) analisaram a actividade estrogénica num efluente de uma ETAR na Suécia, pela quantificação de VTG no plasma de uma espécie de peixe, *Oncorhynchus mykiss*, que foi exposta a este efluente durante duas semanas. Gagné *et al.* (2001) examinaram o efeito da actividade estrogénica dos efluentes de ETARs sobre mexilhões da espécie *Elliptio complanata* proveniente de águas naturais. Os mexilhões foram expostos a um efluente de ETARs por aproximadamente dois meses. Os autores observaram um aumento dos níveis de VTG em mexilhões machos e fêmeas, além de anomalias no crescimento da concha dos mexilhões. Num ensaio com tartarugas da espécie *Chrysemys picta*, Irwin *et al.* (2001) mostraram que as tartarugas fêmeas expostas a estrogénios são afectadas com altos níveis de VTG no plasma. Esses elevados níveis de VTG podem alterar o sistema reprodutivo desses animais como, por exemplo, alterações na produção de ovos.

Os peixes são um dos grupos de organismos mais estudados em termos de efeito de substâncias com actividade estrogénica no desenvolvimento de anomalias no sistema reprodutivo. Bila *et al.* (2003), mostraram que a exposição a concentrações do estrógeno 17 β -estradiol ambientalmente relevantes (na faixa de 30-500 ng/L), durante três semanas, induz a concentrações elevadas de VTG e à incidência de hermafroditismo em peixes machos da espécie *Oryzias latipes*. De acordo com estudos de Panter *et al.* (1998), concentrações baixas de 17 β -estradiol e estrona, similares às concentrações encontradas em efluentes, causaram profundos efeitos em peixes machos da espécie *Pimephales promelas*. Os efeitos relatados foram a síntese de VTG e a inibição testicular, quando expostos a concentrações de 17 β -estradiol (10, 32, 100, 320 e 1000 ng/L) e estrona (9,9, 31,8, 99,3, 318, 993 ng/L).

Bila *et al.* (2003), referem que as substâncias estrogénicas não só são importantes na fase aquosa, mas também podem acumular-se em sedimentos marinhos e assim afectar os organismos presentes no meio. Porém, pouco se conhece sobre a exposição de organismos em ambientes aquáticos a substâncias estrogénicas presentes em sedimentos marinhos.

O sistema endócrino pode ser afectado pelo sistema nervoso e vice-versa. Todos os animais, com excepção dos protozoa e esponjas, possuem sistema nervoso, e este é mais

desenvolvido nos vertebrados. Dentre os invertebrados, os artrópodes apresentam o seu sistema nervoso bem desenvolvido (Walker, 2001). Fármacos que tenham efeitos no sistema nervoso, seja no central e/ou periférico, podem induzir efeitos adversos em parâmetros como equilíbrio, causar tonturas, tremores, afectar o comportamento e vigilância. A alteração deste último pode fazer com que alguns animais fiquem mais vulneráveis a predadores.

Nunes *et al.* (2008), para peixes machos da espécie *G. holbrooki* expostos ao diazepam (benzodiazepina), em teste agudo de 96 h, observaram mudança no comportamento: Os animais apresentaram pigmentação escura e comportamentos anormais (letargia e movimentação anómala).

Fármacos de outras classes terapêuticas, que não só antibióticos, disruptores endócrinos e psicofármacos também demonstram efeitos relevantes no ambiente. [Thibaut et al.](#) (2006) desenvolveram estudos “in vitro” das interações de fibratos (clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil), anti-inflamatórios (ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, cetoprofeno) e anti-depressivos (fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina) com vias metabólicas de fase I, enzimas CYP s (CYP1A, CYP3A, CYP2K, e CYP2M-like) e de Fase II (UDP-glucuronosiltransferases e sulfotransferases), ambas envolvidas no metabolismo endógeno e de xenobióticos em peixes, incubando fracções subcelulares de fígado da carpa, na presença de substrato e das drogas seleccionadas. Os anti-depressivos foram potentes inibidores da CYP1A (inibição: 92-94%), CYP3A (inibição: 69-80%), e CYP2K-like (inibição: 36-69 %), enquanto os anti-inflamatórios foram potentes inibidores (inibição: 32-74 %) das CYP2M. Entre os reguladores de lipídios, gemfibrozil inibiu de modo relevante a CYP2M (inibição de 91%) e outras isoformas CYP (CYP1A e CYP3A-like). Além disso, glucuronidação de naftol e testosterona foram alvo de anti-inflamatórios e, em menor quantidade, pelos fibratos (inibição: 48-78 %). Nenhuma alteração significativa foi observada na actividade das sulfotransferases, além de um menor efeito inibitório do clofibrato, genfibrozil e fluoxetina sobre a sulfatação do estradiol. Em regra, gemfibrozil, diclofenac, e os três medicamentos anti-depressivos, parecem ser os fármacos com maior potencial para interferir com os sistemas metabólicos dos peixes.

Alguns fármacos podem influenciar o funcionamento do sistema imunitário dos organismos. [Ferriere et al.](#) (1999) investigaram os mecanismos de transporte da serotonina

em linfócitos (linfócitos T indutores de mitose) do sangue periférico numa espécie de truta (*Oncorhynchus mykiss*). Os resultados demonstraram que os linfócitos de peixes possuem um transportador de serotonina activa que está implicado na proliferação das células imunocompetentes. A paroxetina, antidepressivo muito utilizado, bloqueador de transporte da serotonina, demonstrou alta afinidade de ligação nesta espécie de peixes. Conhecidos inibidores específicos do transportador de serotonina de mamíferos inibiram significativamente o processo de captação em linfócitos de peixes.

Os efeitos tóxicos de fármacos residuais têm sido avaliados utilizando o biota aquático, no entanto, poucos dados experimentais têm sido obtidos para comunidades terrestres. Como exemplo, num estudo referenciado em Bila *et al.* (2003), foram avaliados os efeitos do antibiótico sulfonamida na contaminação de um sistema terrestre com três espécies de plantas, fornecendo informações da alteração no desenvolvimento normal, crescimento e a bioacumulação em diferentes compartimentos da planta. Outros problemas observados foram a modificação da comunidade microbiana do solo, incluindo o desenvolvimento de resistência bacteriana e a inibição do mecanismo natural de descontaminação para pesticidas e outros xenobióticos.

1.6 Ocorrência e destino de medicamentos e produtos químicos no ambiente

Para compreender as consequências ambientais induzidas pelos fármacos, devemos observar a rota que as mesmas seguem na sociedade e que quantidades podem alcançar os diferentes receptores (litosfera, atmosfera, hidrosfera) ambientais (Figura 1).

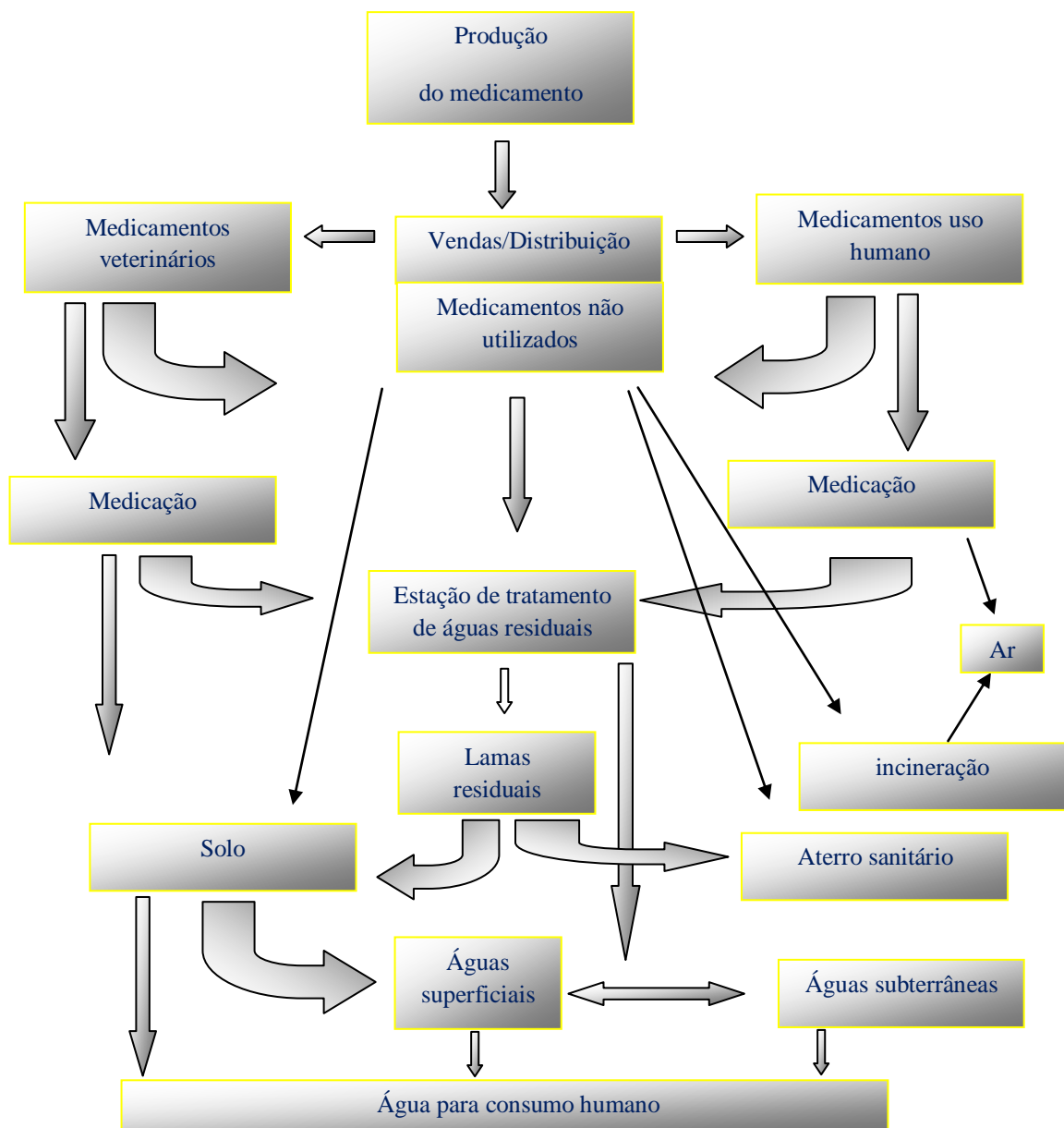


Figura 1: Fluxo de medicamentos e seus metabólitos no ambiente. Fonte: Adaptado de CHMP (2006) e

Bengtsson *et al.* (2006).

Os produtos farmacêuticos utilizados são absorvidos pelo organismo em diferentes extensões, dependendo da via de administração, formas farmacêuticas e propriedades físico-químicas dos princípios activos. As drogas que não são absorvidas, ou permanecem na forma farmacêutica ou são libertadas da mesma, passam pelo organismo sem serem absorvidas. No primeiro caso, que é típico, as várias formas farmacêuticas desenvolvidas para obtenção de efeito local (pomadas, unguentos e cremes) e também para penetrar a pele e produzir um dito efeito sistémico (sistemas transdérmicos), o princípio activo é dissolvido ou embebido em quantidades muito maiores que aquelas que o organismo é capaz de absorver. Então, os excedentes são lavados da pele ou permanecem nos sistemas transdérmicos (Bengtsson *et al.*, 2006; Leblanc *et al.*, 2000). No segundo caso, por exemplo, o fármaco passa pelo tracto gastrointestinal sem ser absorvido, sendo eliminado na sua forma de origem. Ou então, é absorvido e eliminado de um modo inalterado, ou ainda, biotransformado em formas mais hidrossolúveis (produtos de biotransformação, conjugados, ou conjugados de produtos de metabolismo) (Bengtsson *et al.*, 2006; Leblanc *et al.*, 2000).

Geralmente, os medicamentos são excretados na urina, e grande parte destes sem serem biotransformados, retendo assim as suas actividades biológicas. Outros ainda são biotransformados e a partir daí adquirem potencial de acção ou maior actividade. A excreção urinária é um importante motivo porque os fármacos podem afectar o ambiente, principalmente aquático, primeiramente a superfície das águas e, consequentemente, chegarem as águas subterrâneas (Bengtsson *et al.*; Leblanc *et al.*, 2000).

No ambiente aquático, a ocorrência e destino dos compostos farmaceuticamente activos têm sido reconhecidos como um dos problemas emergentes na química ambiental. Em investigações desenvolvidas em países como Áustria, Brasil, Canadá, Croácia, Inglaterra, Alemanha, Grécia, Itália, Espanha, Suíça, Holanda e Estados Unidos da América, mais de 80 compostos, medicamentos e imensos metabólitos de drogas, têm sido detectados no ambiente aquático. Muitos medicamentos de várias classes terapêuticas são encontrados em concentrações acima de valores ug/L em amostras de afluentes e efluentes de águas residuais e também em amostras de águas superficiais localizadas de ETARs (Heberer, 2002).

1.7 Estações de Tratamento de Águas Residuais (via de passagem e possível meio de eliminação de resíduos medicamentosos)

Grande parte dos resíduos das águas residuais, incluindo medicamentos, tem como via de passagem as Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs). Estas têm, cada vez mais, apresentado um papel importante no tratamento e eliminação de resíduos químicos, incluindo-se também os fármacos, na tentativa de minimizar o seu impacto em todo o mundo. Em Portugal, ainda não estão disponíveis significativos estudos relacionados com esse aproveitamento das ETARs. Inclusive, são escassos os dados de amostras da presença de fármacos em afluentes e/ou efluentes, ou ainda em lamas provenientes das ETARs.

No funcionamento duma ETAR, as águas residuais passam por um pré – tratamento, neste caso através da tamisagem (figura 2a), onde se retiram sólidos flutuantes e em suspensão de maiores dimensões. Em seguida, as águas residuais são levadas para os decantadores primários (figura. 2b), onde os sólidos de menor dimensão, por acção da gravidade, vão sedimentar e seguir para os digestores. Ao chegar ao leito percolador (figura 2c), os microrganismos aeróbios irão aproveitar a matéria orgânica presente, realizando a biodegradação desta e a biotransformação de algumas substâncias presentes. Nos decantadores secundários (figura 2d), os microrganismos aeróbios e os sólidos em suspensão são separados das águas tratadas e enviados para os digestores. A água tratada é, então, descarregada no rio, antes disso passando por uma lagoa (figura 2e), que faz uma espécie de “controlo de qualidade”. No digestor (figura 2f), as lamas formadas são estabilizadas pela acção de microrganismos anaeróbios que degradam a matéria orgânica e outras substâncias presentes. O sobrenadante aqui formado regressa ao início do tratamento. As lamas que se formam são prensadas (desidratadas) de modo a diminuir-se o volume e humidade (figura 2g), as águas daqui resultantes voltam ao início do tratamento. As lamas finais (figura 2h) são reutilizáveis para agricultura ou então são levadas para aterros sanitários.



Figura: 2a: Tamisagem



Figura 2b: Decantador primário



Figura 2C: leito percolador



Figura: 2d: decantador secundário



Figura2e: Lagoa controle



Figura: 2f: digestor



Figura 2g: Desidratação das lamas



Figura 2h: Lamas após tratamento

Existem alguns trabalhos sobre a utilização das ETARs como meio de eliminação de fármacos. Brown *et al.* (2004) descrevem a necessidade de se realizarem ensaios de toxicidade crónica em peixes, em condições ambientais reais, para se testar fármacos com acção na tiróide (levotiroxina, indometacina, salicilatos, como ácido acetilsalicílico, carbamazepina, ácido clofíbrico, naproxeno, agentes com iodo), que não são eliminados nas ETARs, sendo lançados as águas superficiais, para se compreender os efeitos na tiróide dos peixes.

Em Vieno (2007) avaliou-se águas residuais tratadas e não tratadas em 12 ETARs. Para oito fármacos que foram encontrados (betabloqueadores: acebutolol, atenolol, metoprolol e sotalol; antiepilético: carbamazepina e antibióticos fluorquinolonas:

ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina), os betabloqueadores e a carbamazepina ainda foram encontradas nos efluentes das ETARs. Observou-se que o biofilme desnitrificante para o tratamento terciário, neste trabalho, não demonstrou muita eficácia, porque eliminou não mais que a metade dos compostos. Weihai *et al.* (2007) observaram a ocorrência e a eliminação de oito antibióticos seleccionados, principalmente para uso humano, incluindo cloranfenicol, grupo das fluoroquinolonas, sulfonamidas e macrólidos, em quatro ETARs no Delta do Rio das Pérolas, do Sul da China. Os antibióticos mais frequentemente detectados no presente estudo foram ofloxacina, norfloxacina, roxitromicina, eritromicina-H₂O (o principal produto de degradação da eritromicina) e sulfametoxazol. As concentrações destes compostos em afluentes não tratados e efluentes finais nas quatro ETARs variaram, de 10 a 1978 ng/L (antes do tratamento) e 9 a 2054 ng/L (após tratamento nas ETARs). Verificou-se que os antibióticos não foram eliminados completamente nas 4 ETARs, com a maior eficiência de eliminação a chegar a 81%.

A análise do fluxo de massa dissolvida diária mostrou que as fluoroquinolonas foram principalmente eliminadas das águas residuais, e altas concentrações destes compostos foram encontrados nas lamas secundárias. Portanto, pode-se concluir que a eliminação observada de fluoroquinolonas em ETARs foi devido à sua adsorção as lamas, e não da sua biodegradação. Macrólidos, especialmente eritromicina-H₂O, mantiveram-se estáveis nas águas residuais durante o processo de tratamento e, na verdade, até maiores concentrações foram encontradas nos efluentes do que nos esgotos sem tratamento. Sulfametoxazol também foi encontrada inalterado nos afluentes e efluentes, observando-se a capacidade desta substância em resistir aos diferentes processos de tratamento nas ETARs (Weihai *et al.*, 2007).

1.8 Avaliação do risco ambiental dos medicamentos de uso humano

Segundo Schumann, 1997, na avaliação do risco ambiental de químicos estão envolvidos os seguintes aspectos:

- **Avaliação da exposição** – Onde se busca definir o **PEC- concentração ambiental prevista** para uma substância química, nos diferentes factores ambientais onde são lançados devido a sua produção, processamento, uso e distribuição. O PEC pode ser estimado com base em concentrações medidas no ambiente ou modelagem matemática.

- **Avaliação dos efeitos** – Dados obtidos em testes de toxicidade aguda ou crónica são utilizados para extrapolar concentrações as quais não se espera observar efeitos adversos nos organismos ou ecossistemas (**PNEC**).

- **Caracterização do risco** – Para cada factor ambiental (hidrosfera, sedimento ou solo e atmosfera) o PEC, seja ele baseado em modelagem matemática ou na medição das concentrações ambientais, é comparado com o PNEC. Se o PEC é maior que o PNEC, deve ser feito um esforço para que os dados de exposição e/ou efeito sejam revisados num processo interactivo, para conduzir a uma caracterização do risco a mais completa possível. No caso em que o PEC permanecer maior que o PNEC, medidas de redução do risco devem ser consideradas.

Existem vários métodos para descrever o impacte ambiental de químicos (Kummerer, 2004), e esses podem ser aplicados a medicamentos. O modelo utilizado pela European Medicines Agency (EMA) para avaliação do risco ambiental de medicamentos divide-se em duas fases: na primeira, estima-se a exposição do ambiente ao medicamento, baseada num limite de acção, na segunda fase são obtidas informações sobre o destino e efeitos destes fármacos no ambiente, sendo esta dividida em duas partes, séries A e B.

Determinadas substâncias, as quais grandemente lipofílicas ou potencialmente modificadoras hormonais (disruptores endócrinos), poderão necessitar ser avaliadas independentemente da quantidade que é libertada para o ambiente.

1.8.1 Primeira fase: estimativa da exposição

Nesta fase, a estimativa da exposição deve ser realizada somente com base nas características da substância activa (medicamento), independentemente da sua via de administração, metabolismo (biotransformação), excreção e forma farmacêutica.

Na primeira fase da avaliação, o cálculo da PEC é restrito ao meio aquático. O cálculo inicial da PEC em águas superficiais assume que:

- Factor de penetração no mercado (F_{pen}) de cada classe de medicamentos existentes. Pode utilizar-se um “default value” ou aprimorar o F_{pen} proporcionando dados de penetração no mercado razoavelmente justificados, baseados, por exemplo, em dados epidemiológicos publicados;
- A quantidade prevista usada por ano é uniformemente distribuída por todo o ano e por toda a respectiva área geográfica;
- O sistema de águas residuais é o principal ponto de entrada dos fármacos para as águas superficiais;
- Não há biodegradação ou retenção dos medicamentos nas Estações de Tratamento de Águas Residuais;
- A Biotransformação (metabolismo) nos organismos dos pacientes não é levada em conta.

1.8.1.1 Limites de acção

Quando os valores de PEC águas superficiais são inferiores a 0,01 µg /L, e quando, aparentemente, não há questões ambientais de maior cuidado, assume-se que o fármaco na dose terapêutica em que se encontra prescrito não representa risco ambiental.

Se os valores de PEC águas superficiais são iguais ou superiores a 0,01 µg /L, então deve-se desenvolver, segundo o que está descrito na CHMP (Committee for Medicinal

Products for Human Use) de 2006, a segunda fase da avaliação na qual se caracteriza o destino ambiental e se realiza a análise de efeitos.

Em determinados casos, o limite de acção não se aplica. Algumas substâncias podem afectar a reprodução de vertebrados e invertebrados em concentrações menores que 0,01 ug/L, por conseguinte, as mesmas devem ser incluídas na segunda fase da avaliação.

Uma estratégia de avaliação de riscos própria deve ser desenvolvida por forma a que se possa incluir os mecanismos de acção inerentes a substância em questão. Nesta fase, é avaliado o quociente entre PEC/PNEC. Se este apresentar valores ≥ 1 , poderá haver potencial risco de impacte, justificando-se a realização de testes, para refinar os valores dos respectivos PEC e PNEC. Os valores limites para as águas subterrâneas são de $\frac{1}{4}$ (25%) dos valores das águas superficiais, ou seja, $PEC_{\text{águas subterrâneas}} = 0,25 \times PEC_{\text{águas superficiais}}$.

1.9 VALORMED

A VALORMED, tem por objecto social a implementação e gestão de um sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens de medicamentos (SIGREM) e respectivos resíduos de medicamentos fora de uso (figura 3), assim como de materiais conexos, designados no Decreto-Lei n.º 366-A/97, de 20 de Dezembro.

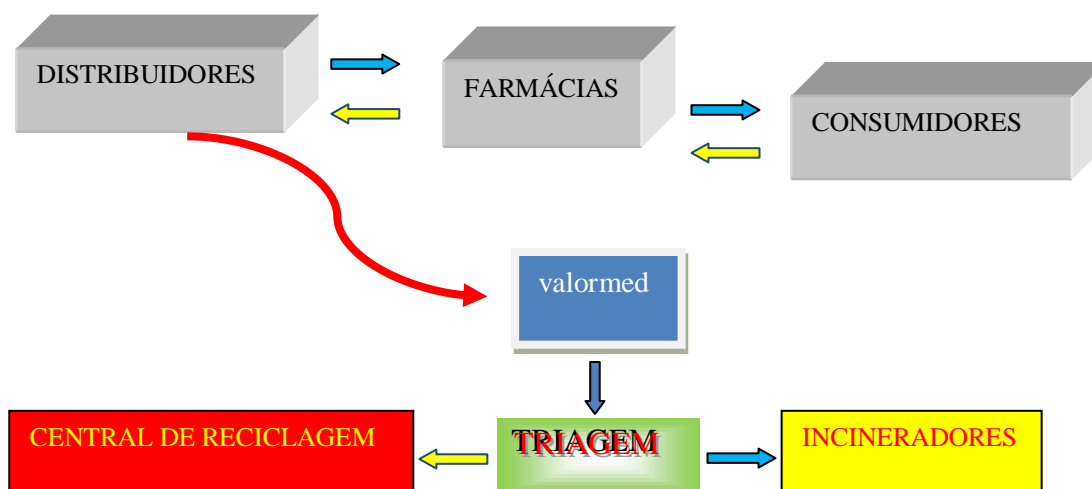


Figura 3: Circuito de valorização das embalagens e resíduos de medicamentos de uso humano e veterinário. Adaptado de: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=190

A indústria farmacêutica, distribuidores de medicamentos e Farmácias (VALORMED), têm desenvolvido um papel fulcral para a mais adequada valorização dos resíduos medicamentosos em Portugal.

Os cuidados especiais que se exigem para manipulação de fármacos aconselham a recolha dos seus resíduos em contentores identificados e invioláveis. Após recolha, há uma triagem onde é reencaminhado para reciclagem todo o material de embalagem susceptível a este processo (VALORMED, 2009).

Em 2007 o âmbito de intervenção da VALORMED foi alargado não só para os resíduos de embalagens de medicamentos e produtos equiparados recolhidos em farmácias comunitárias, mas também para resíduos de embalagens de medicamentos separados em farmácias hospitalares, resíduos de embalagens de venda provenientes das devoluções das

farmácias e distribuidores, bem como resíduos de embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário.

1.10 Objectivo

Neste contexto, direccionou-se o estudo procurando compreender de que modo o manuseio dos fármacos e produtos químicos adquiridos pelos utentes, nas farmácias, pode influenciar o ambiente e, por consequência, a saúde do ser humano e, simultaneamente, referenciar meios de prevenção e minimização destes impactes.

Procurou-se compreender, através de um questionário, de que modo os utentes das farmácias colaboram na minimização dos impactes no ambiente resultante do descarte dos resíduos dos fármacos.

2.. Material e Métodos

Como amostra para o desenvolvimento dos inquéritos recorreu-se aos utentes de todas as farmácias no país incluindo as Ilhas. Para a obtenção dos dados de como os utentes das farmácias, em Portugal, descartam os medicamentos/produtos químicos fora de uso, foi utilizado um questionário (Anexo I) proposto aos mesmos no momento do atendimento nas farmácias, através de entrevista.

Primeiramente, realizou-se a validação do questionário através dum “pré-teste”, entre os dias 12 e 23 de Novembro de 2007, a 30 utentes duma farmácia, em Viseu. Este teve como objectivo averiguar se haveria alguma dúvida por parte dos inquiridos na resposta às questões colocadas, tais como a compreensão das perguntas e facilidade na identificação da resposta mais adequada ao seu caso. Realizadas as necessárias correcções, avançou-se para a distribuição e realização dos inquéritos nas farmácias de todo o País (Continente e Ilhas).

O inquérito desenvolveu-se entre os dias 6 de Dezembro de 2007 a 12 de Abril de 2008 aos utentes, que participaram de forma voluntária e anónima. Cada farmácia recebeu por correio um envelope com 10 questionários, que posteriormente foi devolvido também via correio. Foram escolhidas, através de amostra não aleatória, uma farmácia localizada na capital de cada concelho (zona Urbana) e uma farmácia de cada concelho localizada em zona mais urbano-rural ou rural. Aproximadamente 500 farmácias de todo o país receberam os inquéritos, sendo que 49 das quais responderam aos mesmos. Destas farmácias participantes, 406 utentes responderam aos questionários.

Com o intuito de fundamentar ainda mais o potencial ecotoxicológico do manuseio dos medicamentos pelos utentes, calculou-se PECs (CHPM, 2006) para águas superficiais das substâncias mais citadas.

Para calcular-se a PEC águas superficiais , utilizou-se a seguinte fórmula:

$$\text{PEC águas superficiais} = \frac{\text{Dose máxima diária consumida por habitante (mg)} \times \text{Fpen (factor de penetração no mercado)}}{\text{Quantidade de resíduos líquidos (litro)/ por habitante/por dia} \times \text{factor de diluição}}$$

Para calcular o Fpen (CHPM, 2006):

$$\text{Fpen [\%]} = \frac{\text{consumo (mg/ano)} \times 100}{\text{DDD (mg/dxhab)} \times \text{População (nº de hab. do país.)} \times 365 \text{ dias}}$$

Para aceder as quantidades utilizadas durante um ano pelos utentes, utilizaram-se dados obtidos dos questionários (posologia e frequência de uso durante o ano, procurando aproximar à realidade os valores de Dose Diária, por habitante, em Portugal), valores de Dose Diária Definida (DDD), segundo OMS (Organização Mundial de Saúde), dados estatísticos do INFARMED (Agência Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde em Portugal) de 2006, além de dados populacionais e ambientais do INE (Instituto Nacional de Estatística).

3 . Resultados

Dos utentes que responderam aos questionários, 60,63% eram do sexo feminino e 39,37% do sexo masculino. Do conjunto da amostra, 35,16% tinha idade compreendida entre 18 e 39 anos, 39,07% entre 40 e 59 anos, 22,95% de 60 a 79, 2,46% mais de 80 anos e 0,82% não deram informação sobre a idade (Figura 4).

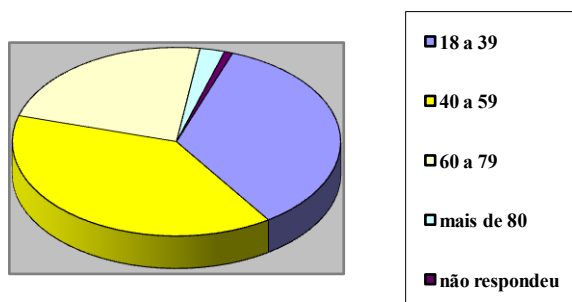


Figura 4: Idade dos utentes que responderam ao questionário (%)

Relativamente ao grau de escolaridade, 0,8% era analfabeto, 24,9% tinha o 1ºciclo completo, 7,8% o 2º ciclo, 10,5% fez o 3º ciclo, 27,7% o 12º ano, 27,7% possuía curso superior e 0,6% não fez referência à sua escolaridade (Figura 5).

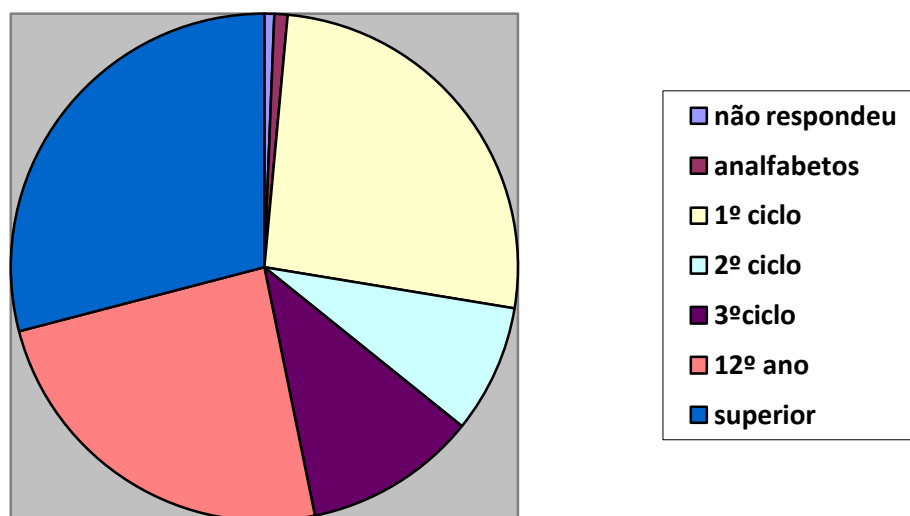


Figura 5: Grau de escolaridade dos utentes que responderam ao questionário (%).

Dos inquiridos, 11,05% vivem sozinhos, 26,31% tem 1 agregado familiar, 30% possuem como agregado familiar 2 pessoas. 22,36% vivem com mais 3 pessoas, 0,97% vivem com mais 4 pessoas na mesma residência e 0,52% não respondeu a esta questão.

O que diz respeito a renda familiar, 18,34% de 330 a 660 euros, 25,44% referiu alcançar entre 661 e 1320 euros por mês, 19,52% entre 1321 e 1980 euros, 18,64% entre 1981 e 2640 euros, 13,31% mais de 2640 euros e 4,73% não respondeu.

Quanto aos hábitos de leitura, 33,80% dos utentes disseram não ter lido nenhum livro nesse ano. 19,72% leu 4 livros, 13,52% três livros, 14,36% dois livros, 18,31% um livro e 0,28% não respondeu a questão. 98,93% dos inquiridos responderam ter televisão em casa, sendo que 34,32% costumam assistir 1 hora por dia, 30,27% 2 horas, 18,92% 3 horas, 16,76% 4 horas e 0,26% não respondeu.

Os grupos terapêuticos mais utilizados, segundo as respostas obtidas no questionário, encontram-se na tabela 1. Com excepção aos analgésicos e anti-inflamatórios, onde aproximadamente 80% dos utentes referiu utilizá-los entre 1 (uma) a 5 vezes por ano, os fármacos das outras classes terapêuticas citadas são utilizados todos os dias, em terapêutica continuada.

Calculou-se os PECs de algumas substâncias, as mais consumidas, de cada grupo terapêutico, para se dar suporte a sua frequência de uso (dados do questionário) e fundamentar o potencial ecotóxico dessas mesmas. As 10 substâncias activas mais usadas (consumidas), levando-se em conta os grupos terapêuticos, segundo a amostra estudada, apresentam-se na tabela 2.

Entre elas, podemos destacar as de uso continuado, como os hipotensores: hidroclorotiazida (6%) e furosemida (2,05%), apresentando valores de PECs iniciais de 31,62ug/L e 0,32 ug/L, respectivamente e as benzodiazepinas: alprazolam (1,91%) e lorazepam (0,95%), com PECs respectivos de 0,05ug/L e 0,068ug/L. A sinvastatina, até a data o antidiispidémico mais usado em Portugal (4,04%), demonstrou um PEC inicial de 0,404 ug/L.

Em relação aos fármacos com acção no sistema endócrino, assim considerados “disruptores endócrinos”, os quais exigem atenção especial na sua avaliação ecotóxica,

independentemente dos seus valores de PEC, podemos destacar o Etinilestradiol (3,27%), contraceptivo, também utilizado na terapia de reposição hormonal, com PEC de 0,000072 ug/L, apresentado em vários trabalhos que referem o impacto em organismos aquáticos, principalmente em peixes, induzindo a efeminização dos mesmos, em quantidades mínimas. A metformina (1,64%), antidiabético oral, apresentou-se com PEC inicial de 21,15 ug/L. Também demonstrando acção no sistema endócrino, para tratamento das afecções da tiróide, a levotiroxina (1,23%) teve PEC inicial de 0,00087 ug/L.

O omeprazol (1,5%), anti-ulceroso, apresentou PEC de 0,094 ug/L. O vasodilatador, trimetazidina (1,36%), usado principalmente para prevenção da angina do peito, teve PEC de 0,458ug/L. O clopidogrel (%), anti-tromótico, embora não sendo o fármaco deste grupo terapêutico mais citado (usado) pelos utentes que responderam o inquérito, demonstrou ser o mais vendido em Portugal, nesta classe de fármacos, em 2006, segundo dados do INFARMED (Estatística do Medicamento, 2006), com PEC inicial de 0,216ug/L.

Dos fármacos que não são utilizados diariamente, segundo dados do questionário, podemos referir o paracetamol (11,86%), analgésico e antipirético, que demonstrou PEC = 0,885 ug/L e ibuprofeno (3,27%), antiinflamatório, analgésico e antipirético, com PEC = 0,654ug/L.

Os químicos mais utilizados (referidos) pelos utentes foram álcool etílico (70 ou 96°) e a água oxigenada a 10 volumes, os dois juntos representando 69,1% das referências dos utentes. A seguir, a tintura de iodo (12,2%) e a eosina (7,4%).

A lista completa dos medicamentos utilizados (consumidos), bem como os químicos consumidos pelos utentes das farmácias, conforme questionário, encontram-se em anexo (anexos 3 e 5, respectivamente).

Tabela 1: Os 10 grupos terapêuticos mais usados (consumidos), segundo os utentes.

Grupos terapêuticos	Percentagem (%)
Anti-hipertensivos	15
Analgésicos	11,7
Psicofármacos	11,2
Anti-inflamatórios	8,2

Anti-dislipidémicos	6,9
Anti-diabéticos	5,2
Hormonas sexuais	4,9
Anti-ulcerosos e Antiácidos	4,4
Vasodilatadores	3,9
Anticoagulantes e anti-trombóticos	3,7

Tabela 2: As 20 substâncias activas mais citadas (consumidas), por grupos terapêuticos, pelos utentes questionados.

Grupos terapêuticos	Substâncias activas	Quantidades referidas (valores percentuais)	PECs (ug/L) Águas superficiais
Anti-hipertensivos	Hidroclorotiazida	6	31,62
	Furosemida	2,05	0,32
	Amilorida	1,5	0,39
	Indapamida,	1,5	0,0136
Analgésicos e anti-inflamatórios	Paracetamol	11,86	0,885
	Ibuprofeno	3,27	0,654
	Ácido acetilsalicílico	2,6	9,9
Psicofármacos	Alprazolam	1,91	0,05
	Lorazepam	0,95	0,068
	Bromazepam	0,95	0,736
	Fluoxetina	0,82	0,104
Anti-dislipidémicos	Sinvastatina,	4,64	0,404
Anti-diabéticos	Metformina	1,64	21,15
	Gliclazida	0,82	0,776
Hormonas sexuais	Etinilestradiol	3,27	0,000072
	Drospirenona	1,64	0,0045
Anti-ulcerosos e Antiácidos	Omeprazol	1,5	0,094
Vasodilatadores	Trimetazidina	1,36	0,458
Hormonas da tiróide	Levotiroxina	1,23	0,00087
Anticoagulantes e antitrombóticos	Clopidogrel	0,14	0,216

Dos utentes inquiridos, 80 % diz ter saneamento básico, 18,58% referiram não o possuir e 1,18% não souberam responder.

Relativamente ao descarte de embalagens, medicamentos fora de uso e restos dos mesmos, 68,03% dos utentes referiram entregá-los na farmácia, 20,52% deitam ao lixo normal, 2,93% depositam-nos em terreno abandonado. Ainda 2,35% referiram queimá-los, 1,76% despejam-nos na sanita, no lavatório da casa de banho ou no lava loiça e 4,41% dão outros destinos aos resíduos de embalagens e medicamentos (Figura 6).

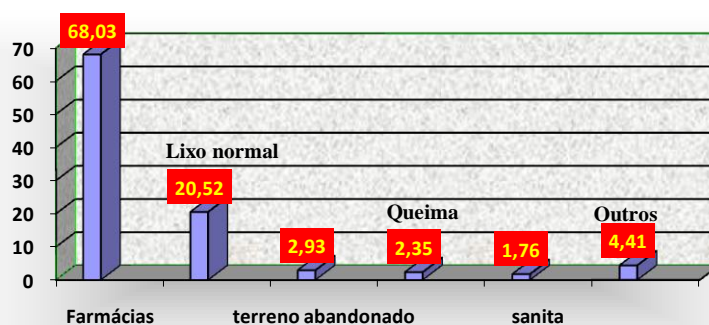


Figura 6: Destino dado aos medicamentos e embalagens pelos utentes das farmácias (%)

Os utentes referiram que destes químicos que habitualmente costumam adquirir, 70,20% são utilizados de 1 a 5 (cinco) vezes por ano, 19,52 % 1 a 5 vezes por mês, 3,43% 1 a 5 vezes por semana, 3,08% 1 a 5 vezes por dia e 3,77% não responderam.

No que diz respeito ao destino dos químicos utilizados, 60,72% dos utentes devolvem-nos as farmácias 23,10% são descartados para o lixo normal, 5,28% são despejados na sanita, lavatório da casa de banho ou no lava loiça, 4,29% vão para terrenos abandonados, 1,98% são queimados, 0,33% são enterrados e 4,29% têm outros destinos (figura 7).

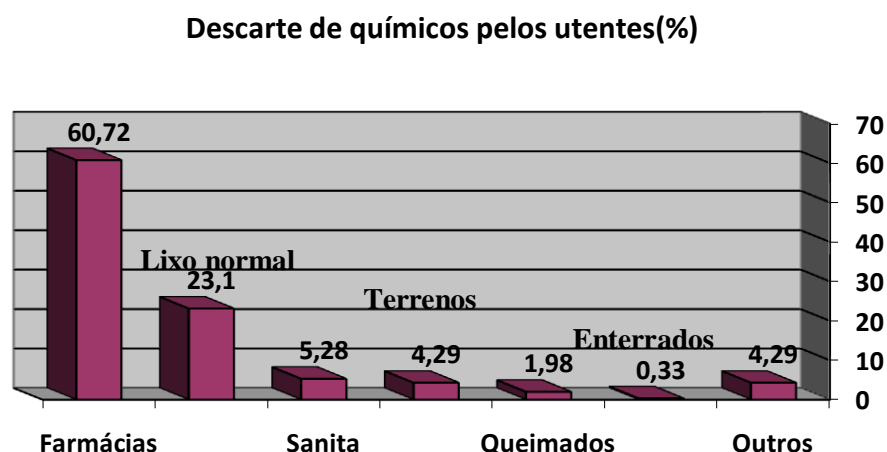


Figura 7: Destino dado pelos utentes das farmácias aos resíduos químicos.

Quando questionados em relação ao possível impacto dos medicamentos no ambiente, 94,33% dos utentes responderam que sim, acreditavam na possibilidade dos medicamentos causarem algum impacto ambiente. Pelo contrário, 5,67% responderam “não”. 76,72% referiram ter informação sobre os possíveis problemas ambientais os quais podem advir dos medicamentos e produtos químicos adquiridos nas farmácias, 23,28% disseram não terem essa informação.

Dos utentes que responderam terem informação relacionada com o possível impacto ambiental dos fármacos e químicos, 34,8% disseram terem-na recebido nas farmácias. 33,96% obtiveram-na através de programas da televisão, 16,14% na escola, 10,90% foi retirada da internet e 4,19% referiram outros meios de onde receberam essa informação.

74,70% dos inquiridos responderam saberem como evitar os possíveis problemas ambientais consequentes do manuseio dos fármacos e químicos. Estes referiram que 37,44% dessa informação foi conseguida nas farmácias, 34,52% na televisão, 15,06% nas escolas, 10,67% na internet e 2,3% em outros meios.

4 Discussão

O consumo de medicamentos, em todo o mundo, tem vindo a aumentar. Segundo Daughton (2003), nos Estados Unidos da América, para quatro em cinco pacientes são prescritos medicamentos em cada consulta. Na Suécia, por exemplo, segundo a Corporação Nacional de Farmácias, foram vendidas 147 milhões de embalagens de medicamentos no ano de 2004. De acordo com dados do INFARMED, de 2006, em Portugal, nesse ano, foram consumidos 127 609 746 embalagens de medicamentos, ou seja, milhões de substâncias activas, dos mais variados grupos terapêuticos, são lançadas, todos os dias, directa e/ou indirectamente para o ambiente.

Comparando-se a estatística do medicamento do INFARMED, 2006, com valores encontrados no presente trabalho, nota-se grande concordância relativamente aos fármacos mais usados em Portugal. O paracetamol (analgésico) encontra-se em primeiro lugar, tanto nos dados do INFARMED (Estatística do medicamento, 2006), como nos dados aqui obtidos. De igual modo se verifica que a lista dos 20 medicamentos mais utilizados (anexos 2 e 4) é coincidente em muitos fármacos na lista apresentada pelo INFARMED.

Assim sendo, pode-se tentar utilizar os dados das listas como guia para se encontrar amostras no ambiente, havendo possibilidade de se confirmar quais fármacos e em que concentrações estão presentes em nosso ambiente. Há ainda que referir que, em grande parte dos casos, um mesmo indivíduo utiliza mais que um fármaco simultaneamente (mistura de substâncias activas), principalmente no caso dos doentes crónicos. Seja para um mesmo problema de saúde, complicações inerentes a afecção principal, ou mais que uma patologia, há margem para possíveis interacções, sinergia ou adição dos efeitos desses, elevando a possibilidade de haver potenciação dos efeitos tóxicos e ecotóxicos. É o caso de pacientes hipertensos, insuficientes cardíacos, diabéticos, dislipidémicos, doentes tratados para ansiedade, depressão, artrite, entre outros. Neste estudo, 14,66 % dos utentes que responderam ao questionário faz terapêutica com pelo menos dois fármacos diariamente e 31,68% utiliza todos os dias mais de três medicamentos simultaneamente.

Pode-se concluir que o lançamento indirecto para o ambiente provém do uso dos medicamentos pelos utentes e a sua consequente biotransformação (metabolismo) e

eliminação (excreção). O medicamento poderá ainda ser directamente lançado para o ambiente através do deficiente descarte e tratamento desta tipologia de resíduos.

A eliminação indirecta (excreção) dos fármacos e metabólitos, na sua maioria por via urinária (em menos quantidade pelas fezes, transpiração e respiração) chega, em grande parte, às Estações de Tratamento de Águas Residuais, ou em localidades onde estas não existem, directamente para as linhas de água (ribeiros, rios, ao mar, etc). Também, quando descartados directamente, de forma indevida, na sanita, no lavatório da casa de banho ou lava loiça, como foi referido, terão como destino as ETARs. Poderão ainda ser lançados directamente para os solos e linhas de água. Em Portugal, segundo dados do INE, de 2005, 64% da população é servida por ETARs. Destas ETARs, ainda segundo o INE, 53,7 %, pouco mais de metade, tinha tratamento secundário das águas e apenas 23,5% tinha tratamento terciário. Uma vez nas ETARs, os fármacos podem, com maior ou menor eficiência, ser adsorvidos pelo sedimento e/ou biodegradados, ou passarem inalterados como consequência da incapacidade dos microrganismos, presentes nas ETARs, de os degradar. Estes são então lançados aos rios, onde podem ser absorvidos por organismos aquáticos, ligarem-se a matéria orgânica, apresentando aqui um possível risco ambiental (Martins, 2006). Poderão também estar contidos nas mesmas águas que são utilizadas para rega, na agricultura.

Os fármacos, dispersos nas águas, podem ainda representar potencial risco de saúde pública, alcançando as águas subterrâneas, podem poluir as águas utilizadas para consumo humano. A primeira substância com fim terapêutico encontrada em águas para consumo humano foi o clofibrato, por um grupo de pesquisadores em Berlim, Alemanha (Bila *et al.*, 2003). Segundo Paul *et al.* (2007) foram encontrados vários fármacos em amostras de água e sedimentos de uma ETA (Estação de tratamento de águas), entre estes a fluoxetina (antidepressivo), antibióticos de várias famílias como a eritromicina, ciprofloxacina, oxitetraciclina; paracetamol (analgésico e antipirético), o ibuprofeno (antiinflamatório), carbamazepina (antiepilético), gemfibrozil (antidislipidémico) entre outros.

Observou-se que 68,03%, ou seja, 277 utentes dos 406 da amostra estudada da amostra estudada, referiu entregar nas farmácias os medicamentos e embalagens fora de uso e de prazo, demonstrando assim que, a princípio, existe alguma consciência da relevância de se devolver os resíduos medicamentosos às farmácias. Importa lembrar que

em 2008 (VALORMED, 2009), somente das Farmácias, foram recolhidos 703 toneladas de embalagens e resíduos de medicamentos.

Em Portugal, há legislação que incentiva a devolução das embalagens e resíduos de medicamentos as Farmácias. Entretanto, em outros países, como exemplo EUA, Alemanha, Brasil, o descarte através das Farmácias não se apresenta como principal via de valorização deste tipo de resíduos. Esta diferença no tipo de orientação dada a população, relativamente ao descarte dos fármacos, pode influenciar na via de descarte utilizada pelas mesmas e na quantidade de resíduos que são recolhidos para um tratamento adequado.

Em contrapartida verifica-se que ainda 32% dos utentes da amostra aqui estudada não davam o destino adequado aquando ao descarte dos resíduos medicamentosos (ou seja, não entregavam as embalagens nas farmácias). Vale a pena ressaltar que 20,52% dos utentes definiu como destino habitual para o descarte dos seus medicamentos o lixo normal. Verifica-se, deste modo, que a necessidade de se incrementar a consciencialização ambiental, neste caso relacionada aos resíduos de medicamentos, mostra-se de suma importância, para que se possa, o mais breve possível, pelo menos no que concerne ao descarte directo, diminuir este impacte.

Observou-se de igual modo, em outros trabalhos, a importância do impacte no ambiente do destino dado por utentes das farmácias aos resíduos de fármacos. Segundo Alves (2007), num estudo sobre o descarte de resíduos medicamentosos no Município de Uberaba, Brasil, 95% dos utentes entrevistados faz o descarte dos resíduos medicamentosos no lixo doméstico, 3% na água corrente e 2% no esgoto.

Tendo por base um estudo dos hábitos de descarte de medicamentos utilizados entre a população americana (amostra de 500 inqueridos), observou-se que apenas 1,4% desta devolve os medicamentos fora de uso à farmácia, enquanto 54% os deitava no lixo doméstico e 35,4 % lançava-os no esgoto doméstico (Kuspis e Krenzelok, 1996).

Bound e Voulvoulis (2005) em seu estudo fazem referência que no Reino Unido, 21,8% da população (392 pessoas do sudeste da Inglaterra) que respondeu ao inquérito levava os restos de medicamentos fora de uso as Farmácias, onde 11,5% dos mesmos respondeu fazer o dercarte para o esgoto.

O Washington Citizens for Resource Conservation (WCRC) em conjunto com o Northwest Research Group, Inc. (www.wastenotwashington.org/Pharmsurvey.pdf, 2009), fez um inquérito aos residentes (401 pessoas) da cidade de King County, em Washinton (EUA), em 2006, onde 52% referiu descartar os medicamentos fora de uso ao lixo doméstico, 20% disse descartá-lo à sanita ou esgoto da cozinha. Cerca de 2% referiu guardá-los em casa e 1% referiu levá-los a Farmácia ou ao Médico.

Nos EUA, as primeiras orientações dadas à população em relação ao descarte dos medicamentos fora de uso foram feitas em 2007. Os medicamentos que forem descartados no lixo doméstico têm de ser primeiro misturados com uma substância inerte (www.deq.state.id.us/Waste, 2009).

Há também a possibilidade de levar os medicamentos, que já não se utilizam, até pontos de recolha, como as farmácias (Glassmeyer *et al.*, 2009). Em Portugal, desde 1999, há 10 anos, através do trabalho conjunto entre Farmácias, distribuidores de medicamentos e Indústria Farmacêutica (VALORMED, 2009), é feita a recolha dos resíduos medicamentosos de uso humano, e desde 2007, também de veterinários, nas Farmácias. Em adição a isto, desde aquela data (1999), o VALORMED também realiza campanhas informativas, na televisão, rádio, informação dada nas Escolas, nas Farmácias, incentivando a população, em Portugal, a devolver as embalagens e resíduos de medicamentos fora de uso às Farmácias.

No Brasil, segundo orientações da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009), há a possibilidade de, como nos Estados Unidos da América, se fazer o descarte dos fármacos no lixo normal, com prévia neutralização.

O Fachinformationszentrum Chemie GmbH (www.fiz-chemie.de, 2009), em 2006, realizou uma pesquisa, na Alemanha, onde 16% dos inquiridos referiu, pelo menos uma vez, ter descartado medicamentos sólidos pela sanita ou esgoto da cozinha, e 43% referiu descarte de fármacos em forma líquida pela mesma via.

Na Alemanha, apesar dos medicamentos não serem considerados resíduos perigosos (www.fiz-chemie.de, 2009), salvo algumas exceções, e deste modo poderem ser descartados no lixo municipal, ainda é aconselhável o descarte de maneira mais apropriada. As Farmácias aceitam os fármacos antigos para, gratuitamente, fazerem o descarte mais

adequado. Os medicamentos fora de uso também podem ser descartados em pontos de recolha próprios (contentores cinzentos), após o qual são incinerados (www.fiz-chemie.de, 2009). As embalagens podem ser separadas (triagem) dos resíduos dos medicamentos para serem descartadas à parte (www.fiz-chemie.de, 2009) e aquando do descarte, é aconselhado fazê-lo um pouco antes da recolha para evitar que esses resíduos sejam caíam em “mãos erradas” (www.fiz-chemie.de, 2009).

No simpósio internacional (www.mainebenzo.org, 2009), realizado em 2008, em Maine, Canadá, foram apresentados alguns programas de descarte de resíduos de medicamentos em vários países. Entre estes, Portugal com programa VALORMED, Espanha através do SIGRE, Austrália com o RUM, França através do Cyclamed, Suécia com o Apoteket AB Environmental, sendo este o país com o programa a funcionar há mais tempo, desde 1970, e o próprio Canadá.

Comparando os valores entre estes países, foi apresentado um quadro das quantidades (toneladas) de resíduos de medicamentos recolhidos naquele ano (2008). Estes são apresentados na tabela abaixo:

Tabela 3- Quadro comparativo dos volumes de resíduos de medicamentos recolhidos, nos diferentes países, através dos respectivos programas de descarte de fármacos. Adaptado de www.mainebenzo.org/Pharmaceutical.Disposal, 2009

Programa	Volume recolhido (toneladas)	Participação das Farmácias	Financiamento
Cyclamed – França	13,169	90%	Associação entre Indústria Farmacêutica, Farmácias e distribuidores
RUM – Austrália	377	100%	Governo Federal
VALORMED-Portugal	630	98,5%	Associação entre Indústria Farmacêutica, Farmácias e distribuidores

SIGRE – Espanha	2,624	100%	Indústria Farmacêutica
Apoteket-Suécia	1019	100%	Governo Federal

Os medicamentos ao serem descartados, no lixo normal, sem tratamento prévio, são levados para aterros sanitários, podendo ser incorporados nos lixiviados desses, e como consequência, lançados aos rios, causando efeitos nocivos tanto ao ambiente como para o ser humano.

As lamas formadas nas ETARs podem conter medicamentos ou metabólitos dos mesmos, além de químicos. Também essas, com alguma frequência, segundo informação obtida em visita a ETARs, são utilizadas como fertilizante na agricultura, levando potencial tóxico, de modo semelhante às águas residuais. Em Castro *et al.* (2003) refere-se que 30% das lamas das ETARs em Portugal eram reutilizadas para a agricultura, enquanto aproximadamente 10% não tinham destino conhecido. O restante era levado para aterros sanitários.

Existem referências, por todo o mundo, da presença de resíduos de fármacos e seus metabólitos, assim como outros químicos em águas residuais domésticas, águas superficiais, águas de consumo humano, afluentes/efluentes de ETARs e solo, como consequência do descarte directo, de modo indiscriminado no ambiente, ou por consequência da excreção humana, fruto da terapêutica normal (Zuccato *et al.*, 2000).

Ao serem libertos directamente no solo, em terrenos abandonados, podem ser ingeridos por animais, absorvidos por plantas, serem bioacumulados, carregando em si toxicidade através de cadeias alimentares, até podendo causar diminuição de reprodução em espécies, ou mesmo mortalidade dos organismos, influenciando assim na biodiversidade.

Mostrou-se importante, em análise às respostas dos utentes, reforçar a informação facultada via farmácias, onde há o primeiro contacto com o medicamento e onde é facultada e consolidada a informação envolvente a utilização do mesmo. Em conjunto, tornar-se fundamental fomentar e aumentar o uso das vias de comunicação em massa, neste caso, da televisão, e também, incrementar a indispensável informação recebida nas escolas.

Em Portugal, seria importante que se pudesse, semelhante ao que já se faz em embalagens de outros químicos, acrescentar informação tanto nos folhetos informativos, como nas próprias embalagens dos medicamentos, de como fazer o descarte e quais os locais mais correctos para se devolver os restos de medicamentos já fora de uso. Também seria importante alargar os pontos de recolha dos medicamentos, não limitar esta às farmácias, mas também a parafarmácias, centros de saúde (Unidades de Saúde Familiar) e clínicas médicas.

Não há dúvidas que, o melhor, mais eficaz, mais simples e menos dispendioso meio de minimizar o impacte ambiental e, por conseguinte, na saúde pública, é evitar que os resíduos cheguem ao ambiente. Principalmente, quando está em causa a utilização de substâncias que possuem efeitos biológicos muito específicos, aliado ao facto de estarem muitas vezes incluídas em formas farmacêuticas de libertação controlada, as quais permitem mais ainda a persistência nos organismos dos utentes, e depois, por consequência, elevam a meia vida das mesmas no ambiente.

Importa referir a complexidade de controlar o impacte indirecto no ambiente dos medicamentos, porque relaciona-se com a terapêutica que tem de ser feita pelos utentes, principalmente quando se trata de afecções crónicas (diabetes, asma, hipertensão, depressão, etc), infecções várias causadas por bactérias, fungos e vírus (utilização de antibióticos), contraceptivos (hormonas), dor e inflamações várias (analgésicos e anti-inflamatórios), entre outros.

Por vezes, não há também a consciencialização, principalmente por parte de quem prescreve, em relação a quais as substâncias mais eficazes e menos nocivas, não somente para o ser humano, mas também para o ambiente. Convém considerar que, muitas vezes, o fármaco mais indicado para determinado problema de saúde de um indivíduo, ou seja, mais eficaz, com menos efeitos secundários e menos custos, nem sempre será a substância que possui também melhores características ambientais. Como exemplos, os derivados da penicilina, e o mais utilizado, a amoxicilina, em vários países, embora dos mais seguros, quando seja adequada a sua utilização, tem capacidade elevada de persistir no ambiente, não sendo facilmente biodegradável (Apoteket, 2006).

Dos contraceptivos utilizados, a grande maioria possui em sua composição o etinilestradiol, que, como descrito em muitos trabalhos, em baixas concentrações, é causador de distúrbios em várias espécies de peixes, e outros animais, podendo, por exemplo, induzir efeminização dos seres vivos, interferindo na reprodução dos mesmos. Buser *et al.* (1998) referem que o diclofenac, um dos antiinflamatórios mais prescritos, é pouco biodegradável tanto em ambiente aquático como terrestre. A sinvastatina, utilizada para tratamento da hipercolesterolemia, tem um potencial elevado de bioconcentração em organismos aquáticos (Bila *et al.*, 2003).

Relativamente aos químicos usados pelos utentes das farmácias, a água oxigenada e o etanol (CIT, 1992) são considerados biodegradáveis, tendo baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos. O éter também foi considerado de baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos. O borato de sódio possui baixo risco de efeitos adversos para o ambiente aquático (WHO, 1998).

O Betadine®, tintura de iodo e a eosina, apresentam-se todos em soluções de pequeno volume, podendo ser usados, assim como o álcool etílico e a água oxigenada, como antisépticos e/ou desinfetantes.

Os utentes inqueridos responderam apenas fazerem uso dos químicos, em sua maioria, 1 a 5 vezes por ano. Em adição, 60 % desses mesmos referiu devolvê-los as Farmácias.

A WHO (1999) refere que podem ser descartados no esgoto, sob supervisão de um Farmacêutico, no máximo 50 litros por dia de soluções diluídas de desinfetantes.

Dos fármacos que se calcularam os PECs iniciais, a grande maioria apresentou valores superiores a 0,01 ug/l (tabela 2). Dos que apresentaram $PEC \leq 0,01 \text{ug/l}$, ou seja, os contraceptivos etinilestradiol e drospirenona, em conjunto com a levotiroxina (hormona da tiróide), possuem acção no sistema endócrino, ou seja, são disruptores hormonais, tendo potencial risco ambiental, independente da concentração. Observando-se os dados obtidos, justifica-se avaliação mais aprofundada do risco ecotóxico dos fármacos (CHMP, 2006) no nosso país.

Importa lembrar que, algumas classes terapêuticas, embora tenham sido pouco referidas pelos utentes inquiridos, não deixam de merecer cuidados especiais relativamente ao seu potencial ecotóxico.

Deste modo, podemos citar os antibacterianos, que embora não sejam fármacos com indicação para uso continuado, são dos mais utilizados, segundo dados do INFARMED (Estatística do medicamento, 2006). Dentre estes, o mais prescrito e consumido é a amoxicilina (derivada da penicilina), principalmente em associação ao ácido clavulânico.

Utilizando-se, por exemplo, dados da Estatística do medicamento (2006), do INFARMED (quantidade usada num ano, em mg), DDD (www.whocc.no/atcddd/, 2009), dose máxima diária por habitante da amoxicilina (Simpósio Terapêutico, 2007), conforme a CHPM, de 2006, a mesma mostrou-se com valor de PEC inicial de 5,39ug/L. Dos antibacterianos citados nos questionários, a ciprofloxacina, da classe das quinolonas, seguindo raciocínio semelhante ao aplicado a amoxicilina, apresentou um PEC de 0,7 ug/L.

Outros fármacos, embora tendo pouca frequência de consumo, tem de passar por tratamento específico. Neste grupo incluem-se os citostáticos, imunossuppressores, imunomoduladores (ex. azatioprina, utilizada por um dos utentes inqueridos), antineoplásicos e digitálicos, que, em Portugal, são considerados resíduos perigosos.

No Brasil, por exemplo, de maneira semelhante, os mesmos fármacos, segundo a resolução nº 385/05 (www.bvsde.paho.org, 2009), artigo 21, são obrigados a ter tratamento específico no quis respeito ao seu descarte.

A possibilidade de, em conjunto, governo e instituições de ensino, nas escolas primárias, na fomentação da educação ou consciencialização ambiental aos mais pequenos, para que desde cedo ganhem consciência da enorme importância de evitar o impacto no ambiente, não só mas também causado pelo mau descarte dos medicamentos, e no ensino superior, dando formação, colaboração com o saber para o desenvolvimento de métodos eficazes e de menos custo para minorar o impacto. O poder governamental, por sua parte, pode, em colaboração com o conhecimento científico, incentivar, facilitar e investir em metodologias e mecanismos mais eficazes para minorar os efeitos nefastos no ambiente, que acabam sempre, por prejudicar a nossa própria saúde.

O cidadão tem o principal papel de ser o primeiro a colaborar com a prevenção do impacte, não fazendo o descarte indevido dos seus resíduos de fármacos e mesmo de outra tipologia. Devemos nos lembrar que antes de tudo, todos somos cidadãos. E estamos inseridos no ambiente, juntamente com outras espécies de organismos, em comunidades e ecossistemas, onde tudo aquilo que fazemos, todos os nossos actos, ao contrário do que possam pensar alguns, vão de algum modo, com maior o menor extensão, influenciar tanto a nossa vida como a de outros seres.

Há necessidade de se fazer estudos, colher amostras, desenvolvendo métodos de detecção eficazes, para que se consiga pelo menos prever, com maior exactidão e/ou precisão, a grandeza do impacte ambiental (ecotoxicidade) e na saúde pública dos medicamentos e químicos em Portugal. No entanto os órgãos soberanos do nosso país deverão ter uma participação activa na obtenção desses mesmos dados, uma vez que a actual legislação ambiental não contempla a análise de parâmetros relacionados com a presença de fármacos nas águas.

Na história da humanidade verifica-se que as espécies foram expostas a misturas de substâncias xenobióticas, as quais, por vezes, não se conseguiram adaptar, havendo a alteração da biodiversidade, do equilíbrio ecológico, chegando-se mesmo a extinção de muitos organismos (animais, plantas, fungos e outros). Outros seres, contrariamente, em contacto forçado com os xenobióticos, ganharam resistência, tornando-se patogénicos, inclusive para o próprio ser humano.

A partir do momento em que o ser humano aumentou o seu poder de influência directa na natureza (produção em larga escala, industrial, ex. indústria química, farmacêutica, etc.), também acelerou o impacte no ambiente que está a sua volta, com um aumento, cada vez maior da área de influência deste impacte.

Através de todos os trabalhos que são apresentados, em todo o mundo, com a explosão da produção de substâncias químicas, sejam elas fármacos, ou que tenham alguma acção biológica, e a exposição crónica e continuada destas ao ambiente, de um modo directo (pelo descarte descontrolado e inadequado), ou indirecto (eliminação ao ambiente, consequência da terapêutica, por exemplo), parece ter simultaneamente dado condições ao aparecimento de problemas de desequilíbrios ecológicos mais acentuados (como exemplo, extinção de várias espécies), além do aparecimento de problemas de saúde

por vezes sem causas completamente explicitadas, como cancros de vários tipos (próstata, mama, etc.), doenças auto-imunes, doenças e síndromas genéticas causadas por mutações ou idiopáticas; infecções por vírus, bactérias e fungos cada vez mais patogénicos e resistentes a vários antibióticos, etc.

Não se pode esquecer que a natureza é dinâmica, e tudo que a ela se lança, aos seres humanos será devolvido. No caso dos medicamentos, que tem um poder biológico enorme, modificando a reprodução, o desenvolvimento, o comportamento e até diminuindo o tempo de vida normal dos organismos, causando a morte, em alguns casos, e, por consequência, de outros. É urgente agir para o bem de todos, pelo meio mais simples, que é, neste caso, evitando ao máximo o descarte dos medicamentos em locais não apropriados. Sem dúvida que o maior responsável pelos grandes desequilíbrios que têm havido na natureza e na saúde pública é o ser humano. Então, mesmos os que pensam estarem sozinhos, inserem-se na comunidade, que juntamente com outras insere-se num ecossistema, e este, em conjunto a outros, no nosso planeta. Colaboremos, pois, para evitar a nossa própria extinção.

5. Considerações Finais

Observa-se neste estudo a existência do potencial ecotóxico, dos medicamentos e seus metabólitos, bem como de outros químicos usados pelos utentes das farmácias, em Portugal. Por um lado, os medicamentos chegam ao ambiente, de modo contínuo, consequência da eliminação fisiológica advinda da utilização terapêutica dos utentes; por outro lado, pelo descarte inapropriado (aproximadamente 30% dos resíduos farmacológicos não tem como destino as farmácias) e da inadequada valorização dos resíduos medicamentosos e químicos, conforme questionário. Deste modo mostra-se de valor acrescido o trabalho conjunto, em Portugal, das farmácias, através da recolha dos fármacos, embalagens dos mesmos e químicos fora de uso, dando seguimento aos resíduos, via empresas distribuidoras de medicamentos e posterior tratamento realizado pelo VALORMED a esses mesmos resíduos.

O modo mais eficaz de evitar, ou pelo menos, de minimizar ao máximo o impacto ambiental e para a saúde humana dos resíduos medicamentosos e químicos, é evitar o seu descarte no ambiente. É fundamental dar a conhecer cada vez mais a toda a população a importância da correcta utilização e descarte de medicamentos.

Os dados de ecotoxicidade crónica são escassos, deste modo, há necessidade de se desenvolver mais estudos nessa área para se compreender melhor qual o grau do impacto dos fármacos. Há necessidade de identificar os fármacos nos compartimentos ambientais (águas e solos), desenvolvendo e validando métodos cada vez mais precisos e exactos para detecção, buscando também compreender melhor os mecanismos de interacção das drogas e/ou misturas das mesmas entre si e com os organismos, populações e comunidades nos ecossistemas, procurando desenvolver mecanismos eficazes para aumentar a sua biodegradabilidade e minorar a ecotoxicidade e impacto na saúde humana.

6. Referências Bibliográficas

- Alves, H.M. (2007) *Investigação sobre o descarte de resíduos químicos medicamentosos no município de Uberaba – MG*. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Ambiental, Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 164p.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). (2008). *Estatística do medicamento, 2006*. INFARMED, Lisboa, Portugal.
- Bengtsson, Bengt-Erik; Bergqvist, Jan; Björlenius, Berndt; Breitholtz, Magnus; Castensson, Staffan; Fick, Jerker; Förlin, Lars; Gee, David; Gunnarsson, Bo; Johansson, Niklas; Kallenborn, Roland; Larsson, Joakim; Lundgren, Alf; Möllby, Roland; Norrgren, Leif; Tysklind, Mats; Wahlberg, Cajsa; Wennmalm, Åke. (2006) *Environment and Pharmaceuticalls*. Apoteket AB. April.
- Berne, Robert M.; Levy, Matthew N.; koeppen, Bruce M; Station, Bruce A. (2004). *Fisiologia*. 5ª ed. Elsevier.pgs 765-766
- Bila, Daniele Maia; Dezotti, Márcia. (2003). *Fármacos no Ambiente*. Quím. Nova vol.26 no.4 São Paulo July/Aug.
- Bound JP, Voulvoulis N.(2005). *Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom*, Environ Health Perspect, 113: 1705-11
- Brown SB, Adams BA, Cyr DG, Eales JG.(2004).*Contaminant effects on the teleost fish thyroid*. Environ. Toxicol Chem; 23:1680-701
- Buser H-R, Müller M D, Theobald N (1998). *Occurrence of the pharmaceutical drug Clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea*. Environmental Science & Technology, 32, 188-192.
- Calow, Peter.(1993-1994) *Handbook of ecotoxicology*/Edited by Peter Calow Oxford: Blackwell Scientific.vol 1
- Carapeto, Cristina.(1998).*Educação Ambiental*.Universidade Aberta.pgs 19-30.
- Castro, A. Gomes de; Duarte, Armando; Santos, Teresa Rocha: (2003). *O Ambiente e a Saúde*. Instituto Piaget. Lisboa. pgs. 262 a 265,
- *Chemicals Inspection and Testing Institute*. Japan Chemical Industry Ecology - Toxicology and Information Center. ISBN 4-89074-101-1 (1992)

- CHMP. *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, 1 June (2006). Disponível em: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>.
- Daughton, C. G.(2003). *Cradle-to-Cradle Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental Disposition While Promoting Human Health. II Drug Disposal, Waste Reduction and Future Directions*. Environ. Health Perspect. 111(5): 75-785.
- [Ericson, JF](#).(2007).An evaluation of the OECD 308 water/sediment systems for investigating the biodegradation of pharmaceuticals.[Environ Sci Technol](#). Aug 15;41(16):5803-11
- European Chemicals Bureau (2003) *Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances*. Commission Regulation (EC) nº 1488/94 on Risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market.
- [Fent K](#), [Weston AA](#), [Caminada D](#).(2005).Ecotoxicology of human pharmaceuticals. [Aquat Toxicol](#). 2006 Feb 10;76(2):122-59. Epub Oct 27
- [Ferreira F](#), [Santos MM](#), [Castro LF](#), [Reis-Henriques MA](#), [Lima D](#), [Vieira MN](#), [Monteiro NM](#).(2009).Vitellogenin gene expression in the intertidal blenny *Lipophrys pholis*: a new sentinel species for estrogenic chemical pollution monitoring in the European Atlantic coast? [Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol](#).Jan;149(1):58-64. Epub 2008 Jul 8
- [Ferriere F](#), [Khan NA](#), [Meyniel JP](#),[Deschaux](#).(1999).Characterisation of serotonin transport mechanisms in rainbow trout peripheral blood lymphocytes: role in PHA-induced lymphoproliferation [P.Dev Comp Immunol](#). Jan-Feb; 23(1):37-50.
- Folmar, L. C.; Hemmer, M.; Hemmer, R.; Bowman, C.; Kroll, K.; Denslow, N. D. (2000). *Induction of zona radiata and vitellogenin genes in estradiol and nonylphenol exposed male sheepshead minnows (Cyprinodon variegatus)*. Aquatic Toxicol. 49, 77.
- Gagné, F.; Blaise, C.; Salazar, M.; Hansen, P. D. (2001). *Evaluation of estrogenic effects of municipal effluents to the freshwater mussel **Elliptio complanata***. Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol. 128, 213
- Gimeno, S., Komen, H., Gerritsen, A. G. M. and Bowmer, T. (1998).*Feminization of young males of the common carp, Cyprinus carpio, exposed to 4-tert-pentylphenol during sexual differentiation*. Aquat. Toxicol. 43, 77-92.

- Glassmeyer ST, Hinchey EK, Boehme SE, Daughton CG, Ruhoy IS, Conerly O, Daniels RL, Lauer L, McCarthy M, Nettesheim TG, Sykes K, Thompson VG. (2008). *Disposal practices for unwanted residential medications in the United States*. [Environ Int.](#) 2009 Apr. 35(3):566-72. Epub Dec 10
- Gomes, Ana Isabel de Emílio. (2007). *Avaliação da Ecotoxicidade de Águas Superficiais. Aplicação à Bacia Hidrográfica do Rio Leça*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.
- Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DG.(2008). *Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments*. Environ Sci Technol. Aug 1;42(15):5807-13
- [Halling-Sørensen B](#), [Nors Nielsen S](#), [Lanzky PF](#), [Ingerslev F](#), [Holten Lützhøft HC](#), [Jørgensen, SE](#).(1998).*Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review*.[Chemosphere](#). Jan; 36(2):357-93.
- [Heberer, T](#). (2002). *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*.[Toxicol Lett](#). May 10;131(1-2):5-17
- Hirsch, Roman; Ternes, Thomas, Haberer, Klaus and Karl-Ludwig Kratz.(1999). *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment*.The Science of The Total Environment,Volume 225, Issues 1-2,12 January.pages109-118
- Irwin L.K., Gray S. & Oberdorster E.(2001). *Vitellogenin induction in painted turtle, Chrysemys picta, as a biomarker of exposure to environmental levels of estradiol*. Aquatic Toxicology 55[1-2], 49-60.
- Jobling, S.; Nolan, M.; Tyler, C. R.; Brighty, G.; Sumpter, J. P.(1998).*Widespread sexual disruption in wild fish*. Environ. Sci. Technol. 32, 2498.
- Kiely, Gerard.(1999). *Ingeniería Ambiental:Fundamentos,entornos,tecnologias y sistemas de Gestión*. MC Graw Hill.pg 343-345
- Klaassen, Curtis D.; Watkins III, John B. (2001).*Toxicologia, a Ciência dos tóxicos*. Casarett & Doull`S.Compêndio.MC Graw Hill.5ªed.
- Klaassen, Curtis D.; Watkins III, John B. (2003). *“Essentials of Toxicology”* .The McGraw-Hill Companies Inc.548pgs.
- Kummerer, K. (2004).*Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer – Verlag

- Kuspis, DA; Krenzelok, EP. (1996). *What happens to expired medications? A survey of community medication disposal*. Vet Human Toxicol.38: 48-49
- Leblanc, Pierre-Paul; Aiache, Jean Marc; Besner, Jean Guy; buri, Pierre; Lesne, Michel *et all.* (2000). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Instituto Piaget.
- Levy, João de Quinhones; Cabeças, Artur João.(2006). *Resíduos Sólidos Urbanos - Princípios e Processos*. AEPSA.
- Lima, Nelson; Mota, Manuel. (2003). *Biotechnologia: Fundamentos e Aplicações*. LIDEL.
- Martins, Ana Margarida da Silva Barros. (2006). *Métodos in vitro para o screening de biomateriais*. Dissertação de Mestrado Escola Superior de Saúde de Aveiro Universidade de Aveiro.
- Mckee, D. M.; Calabrese, J. P.; Bissonnette, G. K. (1995). *Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in rural groundwater supplies* Water Res. 29, 1902
- Nunes B, Gaio AR, Carvalho F, Guilhermino L. (2008). *Behaviour and biomarkers of oxidative stress in Gambusia holbrooki after acute exposure to widely used pharmaceuticals and a detergent*. Ecotoxicol Environ Saf. Oct; 71(2): 341-54. Epub 2008 Feb 19
- Odum, Eugene P. (2004). *Fundamentos da Ecologia*. 7ªed. Fundação Calouste Gulbenkian.Lisboa. pgs 354,366
- Panter, G. H.; Thompson, R. S.; Sumpter, J. P. (1998). *Xenoendocrine disrupters environmental impacts*. Aquatic Toxicol.42, 243
- Patyna, P. J. ; Davi, R. A.; Parkerton, T. F.; Brown, R. P.; Cooper, K. R.(1999). *Effects of p,p' -DDE exposure on gonadal development and gene expression in Japanese medaka (Oryzias latipes)* Sci. Total Environ. 233, 211
- Paul E. Stackelberg, Jacob Gibbs b, Edward T. Furlong c, Michael T. Meyer d, Steven D. Zaugg c, R. Lee Lippincott. (2007). *Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds*. Science of the Total Environment 377. 255–272
- Schuurmann, Gerrit, Market Bernd. (1997). *Ecotoxicology: Ecological Fundamentals, chemical exposure and biological effects*. Spektrum. Berlin.
- *Simposium Terapêutico*. (2007). *Enciclopédia de Especialidades Farmacêutica*. Edições Simposium.

- Sonnenschein, C., Soto A M. (1998) *An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 65;143-50
- Stuart J. Khan and Jerry E. (2004). *Ongertth Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity Calculations*. *Chemosphere*, Volume 54, Issue 3, January. Pages 355-367
- [Thibaut R](#), [Schnell S](#), [Porte C](#). (2006). *The interference of pharmaceuticals with endogenous and xenobiotic metabolizing enzymes in carp liver: an in-vitro study*. [Environ Sci Technol](#). Aug 15;40(16) :5154-60.
- Thompson, S.; Tilton, F.; Schlenk, D.; Benson, W. H. (2000). *Comparative vitellogenic responses in three teleost species: extrapolation to in situ field studies*. *Mar. Environ. Res.* Jul-Dec; 50(1-5):185-9.
- Vieno, N. Tuhkanen T. and L. Kronberg. (March 2007). *Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland*. *Water Research*, Volume 41, Issue 5, Pages 1001-1012
- Walker, C.H.; Hopkin, S.P.; Sibly, R.M.; Peakall, D.B. (2001). *Principles of Ecotoxicology*. Second Edition. Taylor & Francis. pages 141 – 145
- Weihai Xu, Gan Zhang, Xiangdong Li, Shichun Zou, Ping Li, Zhaohui Hu and Jun Li. (2007). *Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China*. [Water Res.](#) Nov; 41(19):4526-34. Epub 2007 Jun 15
- WHO/HTP/EDM. (March, 1999). *Guidelines for safe disposal of unwanted pharmaceuticals in and after emergencies*.
- WHO; Environmental Health Criteria 204, Boron. World Health Org (1998) Available at <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm> as of Apr 18, 2005
- Williams, Phillip L.; James, R.C.; Roberts, S.M. (2000). *Principles of Toxicology Environmental and Industrial Application*. 2^a ed. New York, John Wiley e Sons.
- Zerulla, M.; Länge, R.; Steger-Hartmann, T.; Panter, G.; Hutchinson, T.; Dietrich, D. R. (2002). *Morphological sex reversal upon short-term exposure to endocrine modulators in juvenile fathead minnow (*Pimephales promelas*)*. *Toxicol. Lett.* 131, 51.
- Zuccato, E.; Calamari, D.; Natangelo, M.; Fanelli, R. (2000). *Presence of therapeutics drugs in the environment*. *Lancet*. 355:1789-90

7 Sites acedidos

- www.anvisa.gov.br, acedido em 28/10/ 2009
- www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd38/Brasil/R358-05.pdf. acedido em 28/11/2009
- www.deq.state.id.us/Waste/assist_citizen_comm/pharmaceutical_disposal_0409.pdf,
acedido em 29/11/2009
- www.epa.gov/aging/resources/presentations/2008_0911_she2008-rx-sykes-2.pdf,
acedido em 30/11/2009
- www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_main. acedido em 1/12/ 2009
- www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/docs/endocrine.pdf. acedido em
12/10/2009
- www.mainebenzo.org. acedido em 29/11/2009
- <http://www.returnmed.com.au/returning-medicine> acedido em 27/11/ 2009
- www.valormed.pt/images/ficheiros_pdf/va_manual_sistema. acedido em 2/12/
2009
- <http://www.wastenotwashington.org/Pharmsurvey.pdf>. acedido em 27/11/2009
- www.whoec.no/atcddd/. acedido em 30/11/ 2009
- USEPA. United States Environment Protection Agency.
www.epa.gov/safewater/mcl.html. acedido em 13/07/2009

Anexos

Anexo I

Questionário aos utentes das Farmácias

Sua participação é voluntária e o questionário é anónimo.

1. Sexo: M()F()

2. Idade :

3. Localidade:

Freguesia:

Concelho:

4. Escolaridade () 4ª classe () 6ºano () 9º ano ()12º ano ()Superior

5. A contar consigo, quantas pessoas residem em sua casa?() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ou mais

6. Qual o rendimento da sua família? () 330,00 euros a 660,00 () 661,00 a 1.320,00 euros () 1.321,00 a 1.980,00 euros () 1.981,00 a 2.640,00 euros () 2.641,00 euros ou mais

7. Quantos livros leu este ano? () nenhum()1 () 2 ()3 () 4 ou mais

8. Tem televisão em casa? ()Sim () Não **Quantas horas assiste por dia?** () 1()2 ()3 ()4 ou mais

9. Possui Computador? () Sim () Não **Tem acesso a Internet?** () Sim ()Não

O que faz nos tempos livres? ()Desporto ()Actividades culturais ()Voluntariado

()Outros _____

10. Quantas vezes vai ao Cinema ou ao Teatro por mês? ()1 () 2 ()3 () 4 ou mais () menos de uma vez por mês () outros_____

11. Onde vive, existe saneamento? () Sim () Não

Nas questões seguintes queremos obter dados para podermos realizar um estudo do impacte ambiental que possa advir da utilização de medicamentos e/ou produtos químicos adquiridos na Farmácia

12. Que medicamento(s) utiliza (referir medicamentos de prescrição e de não prescrição médica, todo tipo de medicamentos,inclusive manipulados) e frequência de utilização?

Designação do medicamento(DCI ou nome comercial) e forma farmacêutica	Frequência de Utilização
1-	()De 1 a 5 vezes por ano()De 1 a 5 vezes por mês ()De 1 a 5 vezes por semana Todos os dias: () 1 vez ao dia () 2 vezes ao dia() 3 vezes ao dia ()Mais que 3 vezes ao dia

2-	()De 1 a 5 vezes por ano()De 1 a 5 vezes por mês ()De 1 a 5 vezes por semana Todos os dias: ()1 vez ao dia ()2 vezes ao dia()3 vezes ao dia ()Mais que 3 vezes ao dia
3-	()De 1 a 5 vezes por ano()De 1 a 5 vezes por mês ()De 1 a 5 vezes por semana Todos os dias: ()1 vez ao dia ()2 vezes ao dia()3 vezes ao dia ()Mais que 3 vezes ao dia
4-	()De 1 a 5 vezes por ano()De 1 a 5 vezes por mês ()De 1 a 5 vezes por semana Todos os dias: ()1 vez ao dia ()2 vezes ao dia()3 vezes ao dia ()Mais que 3 vezes ao dia
5-	

13. O que faz aos medicamentos que já não utiliza ou que já estão fora da validade? (Escolher somente uma opção)

() Depositam-nos no lixo normal () Queimam-nos () Despejam-nos na sanita, no lavatório da casa de banho ou no lava loiça () Levam-nos a Farmácia mais próxima () Despejam-nos em terreno abandonado () Enterram-nos () outros _____

14. Costuma comprar produtos químicos na Farmácia? Se sim, Qual(is)?(Podem assinalar mais que uma opção)

() Tintura de iodo () Água oxigenada () Álcool etílico 70 ou 96° () Violeta de Gensiana () Álcool desnaturado () Amónia () Éter h)Formol () Borato de sódio () Permanganato de potássio () Eosina

() Outros _____

15. Desses químicos que adquire, qual a frequência de utilização?

(a) De 1 a 5 vezes por ano (b) De 1 a 5 vezes por mês (c) De 1 a 5 vezes por semana

Todos os dias:()1 vez ao dia ()2 vezes ao dia()3 vezes ao dia()Mais que 3 vezes ao dia

16. O que faz aos produtos químicos que já não utiliza ou que já estão fora da validade? (Assinalar somente uma opção)

() Depositam-nos no lixo normal () Queimam-nos () Despejam-nos na sanita, no lavatório da casa de banho ou no lava loiça () Levam-nos a Farmácia mais próxima () Despejam-nos em terreno abandonado () Enterram-nos () outros _____

17. Na sua opinião, acha que os medicamentos e/ou produtos químicos podem causar problemas ao ambiente? () Sim () Não

18. Tem alguma informação dos problemas que os medicamentos e/ou produtos químicos podem acarretar ao ambiente? () Sim () Não

19 .Se sim, onde recebeu essa informação? () Farmácia () Escola () Televisão () Internet

() Outros _____

20. Tem alguma informação de como pode evitar os problemas que podem ser causados pelos medicamentos/produtos químicos ao ambiente? () Sim () Não

21. Se sim, onde recebeu essa informação? () Farmácia () Escola () Televisão () Internet

() Outros _____

Anexo 2 – Classes terapêuticas utilizadas (consumidas), referidas no questionário, pelos
utentes das Farmácias

Classes terapêuticas	Quantidades referidas no questionário (valores absolutos)	Quantidades referidas (valores percentuais)
Analgésicos	93	11,12%
Psicofármacos	76	9,26%
antihipertensivos	76	9,26%
Antiinflamatórios	74	9,01%
Antidislipidémicos	54	6,67
Hormonas sexuais	51	6,21
Vasodilatadores	36	4,91
Antidiabéticos	31	4,20
Antiulcerosos e antiácidos	27	3,65
Anticoagulantes e antitrombóticos	26	3,51
Medicamentos para tratamento da artrose	20	2,7
Antiarrítmicos	19	2,57
Disfunções geniturinárias	18	2,43
Antihistamínicos	17	2,3
Vitaminas	16	2,16
Broncodilatores	12	1,62
Venotrópicos	12	1,62
Hormonas da tiróide e antitiroideus	9	1,22
antiespasmódicos	7	0,95
Medicamentos que actuam no metabolismo do cálcio	7	0,95

Corticosteróides	5	0,68
Medicamentos para tratamento da gota	5	0,68
Tratamento do glaucoma	5	0,68
Antibacterianos	5	0,68
Modificadores da motilidade gastrointestinal	3	0,4
Medicamentos utilizados na enxaqueca	3	0,4
Antianémicos	2	0,27
Antieméticos	2	0,27
Corticosteróides aplicação tópica	2	0,27
Analgésicos estupefacientes	2	0,27
Relaxantes musculares	2	0,27
Medicamentos actuantes no fígado e vias biliares	2	0,27
Antifúngicos	2	0,27
Antiparasitários	2	0,27
Antiinflamatórios intestinais	2	0,27
Antihormonas	2	0,27
Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central	2	0,27
Antiparkinsónicos	2	0,27
Antiepilético e anticonvulsivante	2	0,27
Antitússicos e expectorantes	1	0,14
imunomoduladores	1	0,14
Lisados bacterianos	1	0,14
Antinfeciosos tópicos	1	0,14

Modificadores da evolução da doença reumatismal	1	0,14
Inibidores enzimáticos	1	0,14

Anexo 3 - Quantidades das substâncias activas usadas (consumidas) pelos utentes que responderam ao questionário.

Substância activa	Quantidades referidas pelos utentes (valores absolutos)	Quantidades referidas (valores percentuais)
Paracetamol	87	11,86
Sinvastatina	34	4,64
Ibuprofeno	24	3,27
ácido acetilsalicílico	19	2,60
Nimesulida	15	2,05
Furosemida	15	2,05
Alprazolam	14	1,91
Drospirenona+Etinilestradiol	12	1,64
Amilorida +hidroclorotiazida	11	1,50
Indapamida	11	1,50
Omeprazol	11	1,50
Trimetazidina	10	1,36
Diosmina +Hesperidina (bioflavonóides)	10	1,36
Bisoprolol	9	1,23
Metformina	9	1,23
Levotiroxina	9	1,23
Alendronato	9	1,23
Calcio	9	1,23
Lisinopril	7	0,95
Valsartan +Hidroclorotiazida	7	0,95
Bromazepam	7	0,95
Lorazepam	7	0,95
Amlodipina	7	0,95
Ácido ascórbico	7	0,95
Carvedilol	6	0,82
Irbesartan+Hidroclorotiazida	6	0,82
Fluoxetina	6	0,82
Rosuvastatina	6	0,82

Insulina	6	0,82
Gliclazida	6	0,82
Vitaminas	6	0,82
Tansulosina	6	0,82
Losartan+Hidroclorotiazida	5	0,68
Nifedipina	5	0,68
Alopurinol	5	0,68
Atorvastatina	5	0,68
Desloratadina	5	0,68
Diclofenac	4	0,55
Lisinopril+hidroclorotiazida	4	0,55
Perindopril	4	0,55
Candesartan	4	0,55
Losartan	4	0,55
Valsartan	4	0,55
Digoxina	4	0,55
Amiodarona	4	0,55
Diazepam	4	0,55
Mononitrato de isossorbido	4	0,55
Cetirizina	4	0,55
Pankreoflat	4	0,55
Enalapril+hidroclorotiazida	3	0,40
Letanoprost (em colírio)	3	0,40
Extracto de Valeriana	3	0,40
Cloxacilam	3	0,40
Trazodone	3	0,40
Escitalopram	3	0,40
Cloromadinona +Etinilestradiol	3	0,40
Gestodeno +Etinilestradiol	3	0,40
Diosmina	3	0,40
Fenofibrato	3	0,40
Montelukaste	3	0,40
Deflazacort	3	0,40
Budesonido	3	0,40
Glucosamina	3	0,40
Lansoprazol	3	0,40
Sucralfato	3	0,40
Ácido fólico	3	0,40
Finasterida	3	0,40
Trospium	3	0,40
Acenocumarol	3	0,40
paracetamol 500mg+codeína 8mg+buclizina	2	0,27
Tiocoquicolsido	2	0,27
Tramadol	2	0,27

Acemetacina	2	0,27
Piroxicam	2	0,27
Etoricoxib	2	0,27
Ramipril	2	0,27
Enalapril	2	0,27
Telmisartan+Hidroclorotiazida	2	0,27
Irbersatan	2	0,27
Propafenona	2	0,27
Mexazolam	2	0,27
Zolpidem	2	0,27
Clonazepam	2	0,27
Clobazam	2	0,27
Mirtazapina	2	0,27
Carbamazepina	2	0,27
Ciproterona	2	0,27
Etonogestrel+Etinilestradiol	2	0,27
Desogestrel +Etinilestradiol	2	0,27
Cinarizina	2	0,27
Amlodipina+Hidroclorotiazida	2	0,27
Pravastatina	2	0,27
Fluticasona	2	0,27
Fluticasona + Salmeterol	2	0,27
Mometasona	2	0,27
Bromofeniramina	2	0,27
Rosiglitazona+Metformina	2	0,27
Glimepirida	2	0,27
Glibenclamida	2	0,27
Ibandronato	2	0,27
Esomeprazol	2	0,27
Pantoprazol	2	0,27
Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio	2	0,27
Calcitriol	2	0,27
Serenoa repens	2	0,27
Alfuzosina	2	0,27
Varfarina	2	0,27
Albendazol	2	0,27
Propifenazona	1	0,14
Cafeína+Felinefrina+Brofeniramina+ paracetamol	1	0,14
cafeína+ác.acetilsalicílico+paracetamo	1	0,14
Metamisol	1	0,14
Clonixina	1	0,14
Naproxeno	1	0,14
Picetoprofeno	1	0,14

Cetoprofeno	1	0,14
Celecoxib	1	0,14
Meloxicam	1	0,14
Atenolol	1	0,14
Metoprolol	1	0,14
Sotalol	1	0,14
Levobunolol	1	0,14
Propranolol	1	0,14
Captopril	1	0,14
Cilazapril+Hidroclorotiazida	1	0,14
Ramipril+Hidroclorotiazida	1	0,14
Felodipina+Ramipril	1	0,14
Isradipina	1	0,14
Rilmenidina	1	0,14
Felodipina	1	0,14
Amilorida	1	0,14
Indapamida+Hidroclorotiazida	1	0,14
Espironolactona	1	0,14
Olmesartan	1	0,14
Candesartan+hidroclorotiazida	1	0,14
Vitol®	1	0,14
Brinzolamida	1	0,14
Timolol	1	0,14
Zolmitriptano	1	0,14
Oxitriptano	1	0,14
Ropinirol	1	0,14
Carbidopa+levodopa	1	0,14
Suboxone	1	0,14
Brotizolam	1	0,14
Flurazepam	1	0,14
Clorazepam	1	0,14
Oxazepam	1	0,14
Clorazepato	1	0,14
Pirebedil	1	0,14
Tiapríde	1	0,14
Clomipramina	1	0,14
Ciamemazina	1	0,14
Amitriptilina	1	0,14
Dosulepina	1	0,14
Sertralina	1	0,14
Paroxetina	1	0,14
Risperidona	1	0,14
Pregabalina	1	0,14
Piracetam	1	0,14
Citicolina	1	0,14

Sulbutiamina	1	0,14
Panax ginseng	1	0,14
Isoflavonas	1	0,14
Dienogestrel+Etinilestradiol	1	0,14
Gestodeno	1	0,14
Levonorgestrel+Etinilestradiol	1	0,14
Flunarizina	1	0,14
Tadalafil	1	0,14
Sildenafil	1	0,14
Diltiazem	1	0,14
Nitroglicerina	1	0,14
Verapamil	1	0,14
Aminaftona	1	0,14
Pentoxifilina	1	0,14
Hidrosmia	1	0,14
Bezafibrato	1	0,14
Omacor	1	0,14
Lovastatina	1	0,14
Ezetimiba	1	0,14
Bromexina	1	0,14
Cetotifeno	1	0,14
Aminofilina	1	0,14
Salmeterol	1	0,14
Formoterol	1	0,14
Budesonido+formoterol	1	0,14
Terbutalina	1	0,14
Hidroxizina	1	0,14
Fexofenamina	1	0,14
Loratadina	1	0,14
Azelastina	1	0,14
Rosiglitazona	1	0,14
Nateglinida	1	0,14
Metformina+Glibenclamida	1	0,14
Condroitina	1	0,14
Fermentone	1	0,14
Trepibutona	1	0,14
Tiropiramida	1	0,14
Domperidona	1	0,14
Mebeverina	1	0,14
Ranitidina	1	0,14
cloridrato 1 mg + Pancreatina 200 mg + Pepsina A 200 mg + Ácido glutâmico, cloridrato 100 mg	1	0,14
Mesalasina	1	0,14
Salazopirina	1	0,14

Azatioprina	1	0,14
Ferro	1	0,14
Magnésio	1	0,14
Vit. B12, Glicina e Hematoporfirina	1	0,14
Cloranfenicol	1	0,14
Silimarina	1	0,14
Dipiridamol	1	0,14
Clopidogrel	1	0,14
Ticlopidina	1	0,14
Mesoglicano	1	0,14
Terbinafina	1	0,14
Lisados bacterianos	1	0,14
Fosfomicina trometamol	1	0,14
Ciprofloxacina	1	0,14
Clotrimazol	1	0,14
Hidroxicloroquinona	1	0,14
Orlistat	1	0,14
TOTAL	733	

Anexo 4 - Lista dos medicamentos mais vendidos no Sistema Nacional de Saúde
(Estatística do medicamento, 2006)

Medicamentos	Nº de embalagens no Sistema Nacional de Saúde (SNS)
Paracetamol	3 485 502
Alprazolam	2 777 192
Diclofenac	2 009 755
Trimetazidina	1 978 072
Sinvastatina	1 961 484
Nimesulida	1 929 370
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	1 905 374
Metformina	1 829 256
Lorazepam	1 774 078
Indapamida	1 753 628
Omeprazol	1 535 483
Bromazepam	1 427 739
Ibuprofeno	1 416 708
Diazepam	1 334 654

Gliclazida	1 261 323
Etinilestradiol + Gestodeno	1 119 474
Furosemida	1 044 148
Zolpidem	1 020 976
Bioflavonóides	1 005 970
Vacina contra a gripe	993 044

Anexo 5 - Químicos adquiridos (usados) pelos utentes nas Farmácias, segundo questionário

Químicos consumidos	Quantidades referidas (Valores absolutos)	Percentagens
Água oxigenada (10 volumes)	217	34,7
Álcool etílico (70 ou 96°)	215	34,4
Tintura de iodo	77	12,2
Eosina	46	7,4
Betadine®	18	2,9
Éter	11	1,8
Violeta de Gensiana	11	1,8
Outros	11	1,8
Álcool Desnaturado	7	1,1
Borato de sódio	5	0,8
Permanganato de Potássio	2	0,3
Amónia	1	0,2